Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Krankenhauses Berlin-Moabit
Direktor: Professor Dr. med. Karlferdinand Kloos

PANKREASBEFUNDE BEI FETALEN ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN

(Analysen der Mengenverhältnisse des Pankreas und der cytologischen Differenzierung des Inselapparates bei 30 perinatalen Todesfällen)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ingeborg Förster, geb. Beneken
aus Witten/Ruhr

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0099

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Krankenhauses
Berlin-Moabit

Direktor: Prof.Dr.med. Karlferdinand Kloos

Pankreasbefunde bei fetalen Entwicklungsstörungen (Analysen der Mengenverhältnisse des Pankreas und der cytologischen Differenzierung des Inselapparates bei 30 perinatalen Todesfällen)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ingeborg Förster, geb. Beneken
aus Witten/Ruhr

Referent: Professor Dr.med. Karlferdinand Kloos

Korreferent: Professor Dr.med. Volker Becker

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21. April 1971

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung: Die Entwicklung des Pankreas; histogenetische Probleme bei fetalen Entwicklungsstörungen 5

II. Material und Methoden 10

III. Ergebnisse 16

A. Statistik: Entwicklungsabweichungen der Früchte und ihre Korrelation zu den relativen Gewichten von Pankreas, Placenta und Nebennieren unter Berücksichtigung des Gestationsalters der Früchte sowie anamnestischer und pathogenetischer Angaben (200 perinatale Todesfälle) 16

B. Quantitative und qualitative Analysen am Pankreas (30 perinatale Todesfälle) 25

1. Korrelation der 3 Pankreasgewebsarten 25
2. Der Placentaquotient (PQ) in Beziehung zum prozentualen Inselgewebsanteil des Pankreas 28
3. Cytologische Differenzierung des Inselgewebes im Pankreas 28
4. Verteilung des Inselgewebes in der Bauchspeicheldrüse (Polynesie, Makronesie) 36
5. Gegenüberstellung von histologischen Placenta- und Pankreasbefunden 35
6. Disharmonische Mangelgeburten 37

IV. Besprechung der Ergebnisse 39

V. Zusammenfassung 57

VI. Literaturverzeichnis 61

VII. Lebenslauf

I. Einleitung

Hinsichtlich der orthologischen embryonalen Entwicklung des Pankreas ist bisher folgendes bekannt:

Das epitheliale Material bildet sich aus einer Zone des Duodenums, dem hepatopankreatischen Ring, zunächst in Form einer dorsalen und zweier ventraler Anlagen. Während sich die linke ventrale sehr früh zurückbildet, verschmelzen die beiden übrigen Teile zu einem Organ. Führend bei dieser Organentwicklung sind Anlage und Entwicklung der Gänge. Die primären Gangknospen liefern durch Streckung Gangabschnitte. Die Ganganlagen des Pankreas entsenden bereits im 2. bis 3. Embryonalmonat eine große Anzahl verästelter Schläuche, an deren Enden sich Knospen, teilungsfähige Drüseneinheiten - HEIDENHAIN nennt sie Adomere - bilden. Vom 4. Schwangerschaftsmonat an erfahren die Adomeren die histophysiologische Ausdifferenzierung und stellen dann funktionsfähige sezernierende Enden dar. Selten nimmt die Adomereneinteilung regelmäßigen Verlauf. Die Teilungen verlaufen vielfach unvollständig und unregelmäßig, kommen unvollendet zum Stillstand, und neue Teilungen werden eingeleitet, ehe die zuerst begonnenen zur Durchführung gelangt sind, nach NEUBERT (1927) Polymeren.

Der inkretorische Parenchymanteil, der Inselapparat, zuerst von LANGERHANS in seiner Dissertation (1869) beschrieben, geht sowohl aus dem Gangepithel als auch aus dem Epithel der Endstücke des exokrinen Pankreasgewebes hervor. Die erste Inselgewebsanlage bildet sich im 3. Embryonalmonat aus. Die Insulogenese beginnt grundsätzlich mit der Entstehung von Inselzapfen, die sich zu einer Langerhansschen Insel vereinigen, wobei im Mesenchym gelegene Blutkapillaren eingeschlossen werden. Die Inseln können vom Mutterboden losgelöst oder mit ihm verbunden bleiben. Örtlich zusammenliegende Inselsprossen repräsentieren nach NEUBERT ein Inselfeld.

Eine Umwandlung von fertig ausgebildetem exokrinem Drüsenanteil in endokrines Gewebe findet nicht statt, ebensowenig eine Rückverwandlung von Inseln in Endstücke (BARGMANN).

In der frühfetalen Zeit ist die relative Inseldichte sehr groß; der Anteil von Mesenchym ist erheblich, vielfach sind Inseln in einem weiten mesenchymalen Feld gelegen. Gegen Ende der Fetalzeit und nach der Geburt beobachtet man demgegenüber eine rasche Vermehrung des exkretorischen Parenchyms (WILMS 1912).

Zu Beginn des 4. Embryonalmonats ist der ausreifende Inselapparat in der Lage, eine wirksame Rolle im komplexen materno-fetalen Stoffwechsel zu übernehmen. Somit richtet sich die Ausdifferenzierung der pluripotenten Inselzellen zu antagonistisch wirkenden Zelltypen nach der jeweiligen Stoffwechselsituation.

Als erste beschrieben LANE (1907) und BENSLEY (1911-1912) 2 Zellarten in den Inseln. Sie nannten sie A- und B-Zellen. Fast zur gleichen Zeit wurden diese Zelltypen von WEICHSELBAUM und KYRLE beschrieben. NEUBERT nannte sie 1927 trübe bzw. helle Zellen, wobei er die hellen mit den B-Zellen gleichsetzte. In den nachfolgenden Jahren untersuchten zahlreiche Autoren den Inselapparat und stellten ihn mit verschiedenen Methoden dar. H.FERNER zeigte mit der Versilberungsmethode nach GROS-SCHULTZE, daß die 'trüben' Zellen den argyrophilen A-Zellen entsprechen. Noch 1952 bezeichnete er die Versilberungsmethode als die Methode der Wahl zur Darstellung der A-Zellen der Pankreasinsel. HELLERSTRÖM et al. (1964) gelangte jedoch zu der Auffassung, daß die Silberzellen nicht allein den A-Zellen entsprechen. Sie unterschieden A_1- und A_2-Zellen, wobei A_1-Zellen als die argyrophilen Zellen Ferners und A_2-Zellen als die Glukagonbildner anzusehen seien. Nach Meinung anderer Autoren FUJITA (1964-1966), CARAMIA et al. (1965), MÜNGER et al. (1965) und CAVALLERO und SOLCIA (1964) ent-

sprechen die argyrophilen Zellen nicht den A_1-Zellen, sondern 'D-Zellen', einer Zellart, die erstmals von BLOOM (1931) so benannt wurde.

Die Meinungen über das Auftreten dieses Zelltyps im fetalen Pankreas gehen ebenfalls auseinander. FERNER und STOECKENIUS (1950), SCHULTZE-JENA (1953) und ROBB (1962) fanden die fetalen Inseln frei von D-Zellen, während ITO et al. (1961) und CONKLIN (1962) berichten, daß die D-Zellen zu B-Zellen heranreifen. BJÖRKMANN, HELLERSTRÖM, HELLMAN und PETERSSON fanden 1966, indem sie lichtmikroskopische, elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen verbanden, 4 Zelltypen: A_1-, A_2-, B- sowie 'agranuläre' Zellen.

Im üblichen histologischen Bild werden jedoch lediglich A- und B-Zellen voneinander unterschieden. Die B-Zellen stellen große polyedrische Elemente dar. Sie haben ein schwach anfärbbares Cytoplasma mit einem großen, runden, hellen Kern mit feinverteiltem Chromatin.

Die bisher in der Histologie verwendeten Methoden zur elektiven Darstellung der B-Zellen sind vom chemischen Standpunkt als mehr oder weniger unspezifisch zu bezeichnen. 1959 gelang es SCHIEBLER und SCHIESSLER, das in den B-Zellen vorkommende Insulin selbst mit der Pseudoisocyaninreaktion nachzuweisen. Für diesen Nachweis kann eine hohe Spezifität angenommen werden.

Die spindelförmigen A-Zellen haben einen kleinen, ovoiden dunklen Kern mit reichlich grob strukturiertem Chromatin. A_1- und A_2-Zellen unterscheiden sich durch weit bzw. eng liegende kugelförmige Granula. Wie oben erwähnt, sind die A_2-Zellen mit großer Sicherheit die Glukagonbildner. Möglicherweise sind A_1-Zellen Vorstufen der A_2-Zellen. Glukagon wirkt auf den Blutzuckerspiegel in einem dem Insulin entgegengesetzten Sinne. Den Beweis dafür erbrachten zwei Arbeitsgruppen getrennt voneinander: SUTHERLAND und

DE DUVE (1948), FERNER (1949), GAEDE (1949), GAEDE, FERNER und KASTRUP (1950).

Beim Erwachsenen besteht eine A:B-Zellenrelation von 1:4, beim Neugeborenen von 1:1. In der Fetalzeit ist das Verhältnis der beiden Zellarten physiologischerweise zugunsten der A-Zellen verschoben (FERNER 1942, TERBRÜGGEN 1948). Die bisher erwähnten Autoren beschrieben die orthologen Verhältnisse in der Entwicklung des Pankreas.

Die bei perinatalen Todesfällen zur Untersuchung vorliegenden Früchte sind zum großen Teil das Produkt einer intrauterinen Entwicklungsstörung. Ihr Grad ist abhängig von der Dauer und der Art der Grundstörung. Ein geeigneter Parameter für die Grundstörung ist nach Untersuchungen von KLOOS und VOGEL (1968) die Ausreifung der Placenta. Die Dissonanz der Reifungsvorgänge der Feten äußert sich in morphologisch faßbaren Veränderungen, z.B. am fetalen Inselapparat, und dann häufig im Sinne einer Überschußbildung der fetalen Inseln und mit Prävalenz der B-Zellen.

Die Bildung einer Polynesie oder Makronesie ist abhängig von dem Zeitpunkt, zu dem die Irritation einsetzt. KLOOS fand 1952 bei frühzeitigem Einsetzen des Reizes die Ausbildung einer Polynesie (Beispiel: Diabetes mellitus der Mutter), bei spät einsetzender Irritation die Ausbildung einer Makronesie (Beispiel: prädiabetische Stoffwechselsituation der Mutter). Dies wurde durch systematische Untersuchungen von MODROW (1970) bestätigt.

Ebenso wie die Bauchspeicheldrüse ist das Interrenalorgan in diese Entwicklungsabweichungen einbezogen. Es handelt sich dabei um Bau- und Reaktionsabweichungen der 'Fetalzone' (Innenzone) des Interrenalorgans (KLOOS, STAEMMLER 1953, KLOOS 1969).

Für den fetalen Stoffwechsel bedeutet Unreife der Placenta das Aufrechterhalten frühfetaler Verhältnisse, die mit einer anaeroben Situation für die Energiegewinnung einher-

gehen. Folge hiervon sind Splanchnomegalie mit oder ohne Riesenwuchs des Feten, kombiniert mit Polynesie und Makronesie des Pankreas.

Dem Kliniker bekannt ist der Riesenwuchs bei Feten diabetischer Mütter und bei Blutgruppenunverträglichkeit. Häufig ist Riesenwuchs kombiniert mit erhöhtem Placentaquotienten, während dieser Quotient bei Frühgeburten und Gestose mit Mangelgeburt im allgemeinen erniedrigt ist (DÖRING, KLOOS 1964).

Histologisch lassen sich bei der 1. Gruppe unreife Placenta-Strukturen nachweisen, bei der 2. Gruppe dagegen häufig eine vorzeitige Reifung des Zottenapparates, vielfach kombiniert mit Zeichen für Durchblutungsstörungen im mütterlichen und kindlichen Kreislauf.

Die Gesetzmäßigkeiten eines pathogenetischen Zusammenhanges zwischen Entwicklungsstörungen der Placenta (KLOOS 1959, DICZFALUSY 1964) und des Interrenalorgans sind bekannt, die Steuerungsmechanismen für eine abweichende Entwicklung des Inselapparates auf der Basis einer primären Abweichung der Placentaentwicklung wurden von AHTING (1970) dargestellt. Ungeklärt ist jedoch die Frage, inwieweit diese Gesetzmäßigkeiten tatsächlich zur Manifestation kommen und welche Beziehungen zwischen einer regulativ bedingten Entwicklungsabweichung des inkretorischen Anteiles der Bauchspeicheldrüse verschiedener Art und der jeweiligen Entwicklung der übrigen Gewebsanteile des fetalen Pankreas bestehen.

II. Material und Methoden

Als Ausgangsmaterial dienten 200 perinatale Todesfälle, die im pathologischen Institut des Krankenhauses Moabit in den Jahren 1967 bis 1970 obduziert wurden. Bei Durchsicht der Sektionsprotokolle wurde auf folgende Punkte besonders geachtet:

Geschlecht, Reifegrad, Todesursache,
Körpergewicht, Körperlänge, relatives Pankreasgewicht, relatives Nebennierengewicht, relatives Placentagewicht.

Außerdem wurden die Anamnesen der Mütter ausgewertet in Hinsicht auf familiäre Krankheiten und eigene Krankheiten wie: prädiabetische Stoffwechsellage, manifester Diabetes mellitus, EPH-Gestose (in 1 Fall mit chronischer Glomerulonephritis der Mutter), Pyelitis gravidarum, sowie spezifische Erkrankungen. Auch auf das Vorliegen einer Blutgruppenunverträglichkeit wurde geachtet. Zur Klassifizierung der Wachstumsabnormität wurde die Tabelle von LUBCHENCO et al. (1963) benutzt. Diese gibt u.a. die Perzentile für die Länge und das Gewicht des Feten bei seinem Gestationsalter an. Dabei wurden die Perzentile zwischen P_{25} und P_{75} als normal, kleiner P_{25} als zu klein bzw. zu leicht und größer als P_{75} als zu groß bzw. zu schwer bezeichnet. Anhand dieser Unterscheidung wurden innerhalb der Geschlechter je 5 Gruppen nach folgendem Schema gebildet:

Abb.1:

Gruppeneinteilung unseres Untersuchungsmaterials (200 Todesfälle)

Gruppe 1): keine Abweichungen

Die Frucht wurde dieser Gruppe zugeordnet, wenn Länge und Gewicht innerhalb P_{25} und P_{75} der für ihr Gestationsalter ermittelten Größen lagen.

Gruppe 2): zu leicht zu klein

Die Frucht wurde dieser Gruppe zugeordnet, wenn Länge und Gewicht unter P_{25} der für ihr Gestationsalter ermittelten Größen lagen.

Gruppe 3): zu schwer zu groß

Die Frucht wurde dieser Gruppe zugeordnet, wenn Länge und Gewicht über P_{75} der für ihr Gestationsalter ermittelten Größen lagen.

Gruppe 4): zu leicht

Die Frucht wurde dieser Gruppe zugeordnet, wenn
a) Gewichtsperzentil kleiner als P_{25}
   Längenperzentil zwischen P_{25} und P_{75}
b) Gewichtsperzentil kleiner als P_{25}
   Längenperzentil größer als P_{75}
c) Gewichtsperzentil zwischen P_{25} und P_{75}
   Längenperzentil größer als P_{75} angetroffen wurden.

Gruppe 5): zu schwer

Die Frucht wurde dieser Gruppe zugeordnet, wenn
a) Gewichtsperzentil größer als P_{75}
   Längenperzentil zwischen P_{25} und P_{75}
b) Gewichtsperzentil größer P_{75}
   Längenperzentil kleiner P_{25}
c) Gewichtsperzentil zwischen P_{25} und P_{75}
   Längenperzentil kleiner P_{25} angetroffen wurden.

Da im allgemeinen die Feten frühestens in der 24. Gestationswoche das Gewicht von 1000 Gramm erreichen, lag das Gestationsalter der untersuchten Früchte zwischen der 24. und der 42. Schwangerschaftswoche. In dieser Zeitspanne kommt es zu Späteborten, Frühgeburten, zu Tot- und Lebendgeburten reifer und übertragener Kinder. Die maximale Überlebenszeit wurde durch die Perinatalperiode auf 10 Tage post partum begrenzt.

Innerhalb der 10 gebildeten Gruppen wurden Mittelwerte und Varianzen des relativen Pankreas-, Nebennieren- und Placentagewichtes bestimmt. Es wurden die Korrelationen vom relativen Pankreasgewicht und relativen Placentagewicht, vom relativen Pankreasgewicht und relativen Nebennierengewicht, vom relativen Pankreasgewicht und der Tragzeit, sowie vom relativen Nebennierengewicht und relativen Placentagewicht berechnet. Hierbei ist unser Material nur nach Geschlecht unterteilt worden.

Systematische histologische Pankreasuntersuchungen wurden nicht in allen 200 Fällen durchgeführt, sondern lediglich bei 3 Todesfällen jeder Untersuchungsgruppe. Der 1. mit einem repräsentativen Mittelwert der relativen Organgewichte, der 2., der von diesen Mittelwerten abwich, sowie ein 3., der durch die mütterliche Anamnese besonders charakterisiert erschien. Auf diese Weise entstand ein Auswahlkollektiv von 30 Todesfällen für quantitative und qualitative Analysen der fetalen Bauchspeicheldrüse.

Eine Längsscheibe des Pankreas wurde in Paraffin gebettet. Die etwa 4 mü dicken Schnitte waren sowohl mit Haematoxylin-Eosin als auch nach der Methode von GOMORI sowie der von SCHIEBLER und SCHIESSLER gefärbt worden.

1. Schnitte mit HE-Färbung

Sie wurden für die Papiergewichtsmethode verwandt. Dazu wurden je drei Gesichtsfelder eines Präparates mit dem Panphot auf Papier gleicher Gewichtsqualität projiziert. Dabei wurden die drei Gewebsanteile des Pankreas bestimmt: sie wurden abgezeichnet und ausgeschnitten. Die getrennt gesammelten Gewebsanteile mit einer Präzisionswaage gewogen, dienten einer Berechnung des jeweiligen prozentualen Gewebeanteiles, gemäß der hypothetischen Äquivalenz: Gewichtsrelation gleich Flächenrelation, Flächenrelation gleich Volumenrelation.

2. Schnitte mit Färbung nach GOMORI

Bei 320-facher Vergrößerung wurden jeweils 1000 Inselzellen differenziert nach A-B-Zellen ausgezählt.

3. Schnitte mit Insulinnachweis nach SCHIEBLER und SCHIESSLER

Bei 320-facher Vergrößerung wurden jeweils 1000 Inselzellen differenziert nach insulinhaltigen und übrigen inkretorischen Zellen, ausgezählt.

Von den 30 ausgesonderten Fällen wurden Mangelgeburten (Feten der Gruppe 2 und 4) nach dem Dysmaturitätsindex von R.J.K.BROWN und dem Gehirn-Leber-Quotienten in harmonische und disharmonische unterteilt. Durch Auswertung von histologischen Leberpräparaten wurde der Grad der Glykogenausschöpfung beurteilt und mit den Befunden des fetalen Inselapparates verglichen.

Zur Definition der Placentationsstörungen benutzten wir die Einteilung nach KLOOS und VOGEL (1968). Dabei ergaben sich 3 Hauptgruppen:

Gruppe I: Zeichen einer schwerwiegenden Placentareifeverzögerung mit Residuen von Zottenstrukturen des 1. Schwangerschaftstrimenon als Ausdruck einer hormonellen Eibettstörung oder einer immunopathologischen Situation:

1.) disseminierte Persistenz embryonaler Zottenstrukturen,
2.) Ramifikationsarrest,
3.) diskordant retardierte Zottenstrukturen.

Gruppe II: Zeichen einer stattgehabten Dissoziation zwischen Wachstum und Differenzierungsvorgängen des Zottenapparates durch Störungen der Versorgung der Fruchtanlage im 2. Trimenon der Gravidität, insbesondere während des 4. und 5. Schwangerschaftsmonats:

1.) Reifungsdissoziation I (partiell retardierte Zottenstrukturen kombiniert mit herdförmiger überschießender Vaskularisation der Endzotten),
2.) Reifungsdissoziation II (zentroperipher diskontinuierliche Vaskularisationsstörung als Zeichen einer Verzögerung und unterwertiger Allantoisgefäßaussprossung),
3.) interkalarer Ramifikationsdefekt als Ausdruck einer überschießenden und terminlich vorverlegten Ausreifung des Zottenapparates infolge einer unterwertigen Ausbildung des Fruchthalters während des 2. Trimenons.

Gruppe III: Zeichen für eine leichte doch über die ganze Schwangerschaft hinandauernde Wachstums- und Differenzierungsstörung des Zottenapparates, wahrscheinlich auf dem Boden gleicher Kausalgenese, wie sie für die Placentationsstörungen der Gruppe I gelten:

1.) konkordant retardierte Zottenstrukturen mit retikulärem Stroma (Typ A, vergleichbar I,2)
2.) konkordant retardierte Zottenstrukturen mit fibroplastischer Metaplasie des Stromas (Typ B, vergleichbar I,3).

III. Ergebnisse

A. Statistik

1. Aufschlüsselung von 200 perinatalen Todesfällen. Abweichende Größen- und Gewichtsverhältnisse, bezogen auf Tragzeit, anamnestische und pathogenetische Angaben (Tab.2)

Von 200 statistisch ausgewerteten perinatalen Todesfällen waren 110 (55 %) männlichen Geschlechts und 90 (45 %) weiblichen Geschlechts.

Bei beiden Geschlechtern überwogen "small for date babies" (82 Jungen = 74,5 %; 55 Mädchen = 61,2 %). Dazu zählten wir alle Feten, die bei ihrem Gestationsalter zu den in Material und Methoden definierten Gruppen "zu leicht zu klein" und "zu leicht" gehörten.

14 der Jungen (11,8 %) und 22 der Mädchen (24,4 %) gehörten zur Gruppe "large for date babies". Dazu zählten wir die im vorigen Kapitel definierten Gruppen "zu schwer zu groß" und "zu schwer".

Innerhalb der Toleranz für Größe und Gewicht nach LUBCHENCO et al fanden wir die Daten von 14 Jungen (13,7 %) und 13 Mädchen (14,4 %).

Für beide Geschlechter waren in der Gruppe "zu leicht zu klein" fast nur Frühgeburten vorwiegend m. IX (Jungen 58,3 %, Mädchen 50 %) anzutreffen.

Von der Gruppe "zu leicht" lag für beide Geschlechter der häufigste Geburtstermin im 10. Monat (Jungen 68,2 %, Mädchen 76,5 %). Der Anteil der Reifgeborenen lag in dieser Gruppe für die Jungen bei 27,3 %, für die Mädchen bei 30,8 %.

Dagegen wiesen die Geburtstermine bei den Kindern aller anderen Gruppen eine starke Streuung auf. Lediglich in der Gruppe "zu schwer zu groß" war - wie zu erwarten -

	Abweichung in Größe u. Gewicht	An-zahl	Tragzeit in Monaten und Wochen						klinisches Syndrom							
		200	VI -24	VII 25-28	VIII 29-32	IX 33-36	X 37-40	XI 41-	unauffällig	Prä-Diab.	Diab. mell.	Rh-Inkomp	spez. Infekt.	Dys-horm.	EPH-Gest.	Nieren-affekt.
JUNGEN	zu klein, zu leicht	60	-	1	15	35	9	-	36	-	-	2	1	4	13	4
	zu leicht	22	-	-	3	4	15	-	18	-	-	-	-	-	4	-
	zu groß, zu schwer	9	1	1	1	1	2	3	7	-	1	-	-	1	-	-
	zu schwer	5	-	-	1	3	1	-	2	-	1	1	-	-	1	-
	keine Abweichungen	14	-	2	5	4	3	-	11	-	1	-	-	1	1	-
MÄDCHEN	zu klein, zu leicht	38	-	-	8	19	9	2	25	1	-	-	-	3	8	2
	zu leicht	17	-	-	1	2	13	1	13	-	-	-	-	-	4	-
	zu groß, zu schwer	11	-	2	1	2	4	2	6	-	1	2	-	-	2	-
	zu schwer	11	-	3	3	2	3	-	6	-	-	2	1	1	1	-
	keine Abweichungen	13	-	3	4	2	4	-	12	-	-	-	1	-	-	-

Tab. 2: Aufschlüsselung von 200 perinatalen Todesfällen nach abweichenden Gewichts- und Längenverhältnissen, nach Tragzeit und dem klinischen Syndrom.

der Anteil von Reifgeborenen und Übertragenen am größten (Jungen 50 %, Mädchen 63,6 %).

In der Gruppe von Neugeborenen "keine Abweichungen" in Länge und Gewicht ergab sich für beide Geschlechter das etwa gleiche Verhältnis von Früh- zu Reifgeborenen wie 3:1.

Die mütterliche Anamnese blieb bei 2/3 aller Kinder leer. Bei den übrigen 66 Beobachtungsfällen mit Krankheiten während der Gravidität stand die EPH-Gestose an der Spitze (34). 29 dieser Kinder waren "small for date babies". Es zeigte sich also eine starke Häufung von hypotrophen Früchten bei EPH-Gestose. Dieses war auch der Fall bei 1 Pfropfgestose der Mutter mit präexistenter chronischer Glomerulonephritis, Pyelitis gravidarum hatten 6 Mütter. Ihre Neugeborenen waren ebenfalls "zu klein und zu leicht".

Bei 10 Todesfällen mit leerer Anamnese der Mütter fand sich ein Hinweis auf eine Stoffwechsel- bzw. hormonelle Störung (Dyshormonose) während der Schwangerschaft auf Grund von Placentabefunden (Reifestörung der Placenta der Gruppe I, Placentaquotient erhöht). 7 dieser Kinder gehörten in die Gruppe "zu leicht zu klein".

Bei einer Mutter bestand während der Schwangerschaft eine klinisch gesicherte prädiabetische Stoffwechsellage, bei 4 Frauen war ein Diabetes mellitus manifest. Das Kind der Mutter mit prädiabetischer Stoffwechsellage gehörte zur Gruppe "zu leicht zu klein". Bei der Mutter hatte gleichzeitig eine EPH-Gestose bestanden.

Die Kinder von diabetischen Müttern verteilten sich auf die Kollektive "zu schwer zu groß" (2 Fälle), "zu schwer" (1 Fall), "keine Abweichungen" (1 Fall). Beim letzten Fall handelte es sich bei der Mutter um eine diätetisch gut eingestellte Diabetikerin.

7 mal lag unter unseren Beobachtungsfällen Rh-Inkompabilität vor; 5 der Kinder zählten zu den "large for date babies".

Bei 3 Kindern von Müttern mit spezifischen Infektionen (Lues, Lungentuberkulose, Toxoplasmose) ergab sich keine charakteristische Gruppenzugehörigkeit.

Nach Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung für die Tragzeit (Tab. 3a u. 3b) ergab sich die geringste Streuung bei "small for date babies" (2,7-2,9 Wochen). Für die Früchte "zu leicht zu klein" lag die mittlere Tragzeit für beide Geschlechter bei m. IX (Jungen 34,7 Wochen, Mädchen 36,0 Wochen). Bei den Früchten der Gruppe "zu leicht" fanden wir eine mittlere Tragzeit von 10 Monaten (Jungen 37,5 Wochen, Mädchen 38,2 Wochen). Einheitlich für beide Geschlechter war der Beginn m. IX als mittlere Tragzeit in dem Kollektiv "keine Abweichungen" (Jungen 33,5 Wochen, Mädchen 31,7 Wochen).

Für "large for date babies" ergab sich kein so einheitliches Bild; die mittleren Tragzeiten lagen bei den Früchten "zu schwer zu groß" für Jungen bei 35,4 Wochen und für Mädchen bei 36,9 Wochen, bei den Früchten "zu schwer" für Jungen bei 36,0 und Mädchen bei 33,2 Wochen. Die Streuung schwankte bei diesen Früchten zwischen 3,6 und 6,6 Wochen.

2. Abhängigkeit des Placentaquotienten (PQ) von der Tragzeit

Für den Mittelwert des Placentaquotienten bestätigte sich seine Abhängigkeit von der Tragzeit. Nach DÖRING und KLOOS (1964) und VOGEL (1968) ist der PQ bei Reifgeborenen im allgemeinen kleiner als bei Frühgeborenen. Der Mittelwert des PQ im Kollektiv "zu leicht zu klein" (Jungen 0,178, Mädchen 0,168) war entsprechend der kürzeren Tragzeit (m. IX) größer als der des Kollektivs "zu klein" (Jungen 0,143, Mädchen 0,147) bei mittlerer Tragzeit m. X.

Der Mittelwert des PQ im Kollektiv der Früchte "zu schwer zu groß" (Jungen 0,164, Mädchen 0,155) mit einer mittleren

Abweichung in Größe u. Gewicht		Tragzeit	PQ	rel. Pankreasgew. in 10^{-5}	rel. Nebennierengew. in 10^{-5}
zu leicht, zu klein	a	34,7	0,178	86	255
	b	2,7	0,058	31	94
	c	40	0,400	173	648
	d	28	0,090	20	126
zu leicht	a	37,5	0,143	92	237
	b	2,8	0,027	35	91
	c	40	0,210	184	397
	d	30	0,082	39	117
zu groß, zu schwer	a	35,4	0,164	101	256
	b	6,6	0,065	42	90
	c	42	0,319	161	408
	d	24	0,061	31	135
zu schwer	a	36,0	0,174	87	243
	b	2,5	0,053	38	74
	c	40	0,253	135	322
	d	32	0,105	39	151
keine Abweichungen	a	33,5	0,172	98	231
	b	3,6	0,048	57	74
	c	40	0,290	296	361
	d	28	0,093	59	119

Tab. 3a) Mittelwerte (a), Standardabweichungen (b) und Spannbreiten (größter Wert (c), kleinster Wert (d)) der Tragzeit, des PQ, des relativen Pankreas- und Nebennierengewichtes in Abhängigkeit von Entwicklungsabweichungen der Früchte (Jungen).

Abweichung in Größe u. Gewicht		Tragzeit	PQ	rel. Pankreasgew. in 10^{-5}	rel. Nebennierengew. in 10^{-5}
zu klein, zu leicht	a	36,0	0,168	94	243
	b	2,7	0,067	56	85
	c	42	0,353	176	407
	d	32	0,082	31	86
zu leicht	a	38,2	0,147	76	234
	b	2,9	0,037	26	74
	c	41	0,226	145	363
	d	29	0,096	41	79
zu groß, zu schwer	a	36,9	0,155	101	272
	b	5,4	0,066	26	74
	c	42	0,321	128	397
	d	28	0,094	61	180
zu schwer	a	33,2	0,167	82	236
	b	4,1	0,084	37	83
	c	40	0,390	133	333
	d	28	0,087	22	123
keine Abweichungen	a	31,7	0,201	93	228
	b	4,4	0,091	68	69
	c	40	0,390	300	400
	d	25	0,129	34	169

Tab. 3b) Mittelwerte (a), Standardabweichungen (b) und Spannbreiten (größter Wert (c), kleinster Wert (d)) der Tragzeit, des PQ, des relativen Pankreas- und Nebennierengewichtes in Abhängigkeit von Entwicklungsabweichungen der Früchte (Mädchen).

Tragzeit von m. IX und X lag niedriger als der Früchte des Kollektivs "zu schwer" (Jungen 0,147, Mädchen 0,167), entsprechend einer niedrigeren mittleren Tragzeit (m. IX).

Für die männlichen Früchte des Kollektivs "keine Abweichungen" ergab sich ein mittlerer PQ von 0,172 bei einer mittleren Tragzeit von m. IX.

Auffallend war, daß der Mittelwert des PQ bei den weiblichen Früchten im Kollektiv "keine Abweichungen" relativ hoch lag (0,201). Die mittlere Tragzeit lag hier dementsprechend mit 31,7 Wochen sehr niedrig. Unter den 13 Kindern stammten 3 aus m. VII, 4 aus m. VIII.

3. Das mittlere Relativgewicht des Pankreas in Beziehung zur Entwicklung der Früchte

Das relative Pankreasgewicht ließ keine charakteristischen Differenzen in den 5 Kollektiven bei beiden Geschlechtern erkennen (Tab. 3a und 3b). In allen Gruppen wies jedoch das relative Pankreasgewicht erhebliche Schwankungen auf. Faßt man die 5 Kontingente in größere Gruppen zusammen - "small for date babies", "large for date babies" und Kinder "keine Abweichungen" in Größe und Gewicht -, so zeigten sich niedrigere Werte des mittleren relativen Pankreasgewichts bei "small for date babies" gegenüber denen von Kindern "keine Abweichungen" und gegenüber denen von "large for date babies", und zwar sowohl bei den Jungen (von 88 zu 98 bzw. $95 \cdot 10^{-5}$) als auch bei den Mädchen (von 88 zu 93 bzw. $91 \cdot 10^{-5}$).

4. Das mittlere Relativgewicht der Nebennieren in Beziehung zur Entwicklung der Früchte

Bei den mittleren Nebennierengewichten (Tab. 3a und 3b) fanden wir größere Werte in den Kollektiven von Kindern (beider Geschlechter), deren Gewichts- und Längenperzentile sowohl nach oben als auch nach unten abwichen. Am höchsten lagen die Mittelwerte für das Kollektiv "zu schwer zu groß" (Jungen 256, Mädchen $272 \cdot 10^{-5}$). Es folgten die Gruppen "zu leicht zu klein" (Jungen 255, Mädchen $243 \cdot 10^{-5}$), die Gruppen "zu schwer" (Jungen 243, Mädchen $236 \cdot 10^{-5}$), so wie die Gruppen "zu leicht" (Jungen 237, Mädchen $228 \cdot 10^{-5}$). Für das Kollektiv der Früchte "keine Abweichungen" war der Mittelwert des Nebennierengewichts für beide Geschlechter am geringsten (Jungen 231, Mädchen $228 \cdot 10^{-5}$).

5. Berechnung von Korrelationen und Irrtumswahrscheinlichkeiten zwischen relativem Pankreasgewicht und dem PQ, dem Relativgewicht der Nebennieren sowie der Tragzeit und zwischen relativem Nebennierengewicht und dem PQ

Für diese Berechnungen wurden die Todesfälle nach Geschlechtern getrennt, da die Zahlen der nach Entwicklungskollektiven getrennten Neugeborenen für eine solche Berechnung zu klein wären.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 %, also eine verwertbare Korrelation, ergab sich bei beiden Geschlechtern zwischen relativem Pankreasgewicht und der Tragzeit; außerdem bestand eine echte Korrelation bei den männlichen Früchten zwischen relativem Pankreasgewicht und relativem Nebennierengewicht, dagegen bei den weiblichen Früchten zwischen relativem Pankreasgewicht und Placentaquotienten. Außerdem wurde in beiden Kontingenten eine Korrelation zwischen den relativen Gewichten der Nebennieren und der Placenta gefunden (Tab. 4).

Eine Größenzunahme des Pankreas mit der Tragzeit war zu erwarten. Doch bestand in dem Kontingent der männlichen Früchte sogar eine direkte Korrelation zwischen Pankreasgewicht und Nebennierengewicht. Besonders wichtig erschien die Feststellung, daß auch eine Korrelation zwischen PQ und relativem Pankreasgewicht bestehen kann (Mädchen), was bedeutet, daß auch bei pathologischer Placentagröße eine Änderung des relativen Pankreasgewichtes zu erwarten ist.

Wegen der für eine Statistik zu geringen Zahl der Fälle und der Inhomogenität des Materials, das routinemäßig präpariert wurde, ergaben sich für die Darstellung weiterer Korrelationen (relatives Pankreasgewicht und PQ der männlichen Früchte, relatives Pankreasgewicht und relatives Nebennierengewicht der weiblichen Früchte) keine eindeutigen Beweismittel. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten lagen über 10 %.

		rel. Pankreasgew. : PQ	rel. Pankreasgew. : rel. NN.gew.	rel. Pankreasgew. : Tragzeit	rel. NN.gew. : PQ
Jungen	Korrelation	0,0692	0,1594	0,1601	0,1716
	Irrtumswahr.	> 10%	< 5%	< 5%	< 5%
Mädchen	Korrelation	0,2302	0,1725	0,2316	0,2346
	Irrtumswahr.	< 5%	> 10%	< 5%	< 5%

Tab. 4: Korrelation und Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen relativem Pankreasgewicht, PQ, relativem Nebennierengewicht und Tragzeit bei allen Jungen und Mädchen.

B. Quantitative und qualitative Analysen am Pankreas von 30 repräsentativen perinatalen Todesfällen

1. Mengenkorrelation der 3 Pankreasgewebsarten - inkretorisches Parenchym, exkretorisches Parenchym, Mesenchym

Die Menge an Inselgewebe und exkretorischem Gewebe wies bei den ausgewählten Todesfällen starke Schwankungen auf, im Gegensatz zur Konstanz der relativen Menge des Pankreasmesenchyms (Tab.5). Einen Richtwert für die orthologische Relation fanden wir in 4 % Inselgewebe. Dies wird unter Berücksichtigung der von AHTING festgestellten Gesetzmäßigkeiten damit begründet, daß wir bei allen Todesfällen mit höherem relativem Inselgewicht an der Placenta Reifungsstörungen nachweisen konnten.

Der prozentuale Inselgewebsanteil des Pankreas der Früchte, deren relatives Pankreasgewicht bei den berechneten Mittelwerten des jeweiligen Kontingentes lag, schwankte zwischen 1,7 % und 3,8 %, nur in einem Falle wurde sogar ein prozentualer Inselgewebsanteil von 6,8 % gemessen. Für die übrigen Todesfälle mit starker Gewichts- und Größenvarianz ergab sich darüber hinaus eine Schwankungsbreite von 1,5 % und 16,5 % Inselgewebe im Pankreas.

Bei 2 Neugeborenen diabetischer Mütter fanden wir wie erwartet einen erhöhten prozentualen Inselgewebsanteil: 7,9 % und 5,9 %.

Bei 3 Todesfällen mit starker Placentaunreife (Dyshormonose) ergaben sich noch höhere Inselgewebsanteile des Pankreas, nämlich: 8,2 %, 10,4 % und 13,7 %.

Ebenso fanden wir den Inselgewebsanteil des Pankreas stark überhöht bei Feten, bei denen eine fetale Erythroblastose vorgelegen hatte (9 %, 12 %, 14,1 %).

Bei 5 Feten, bei deren Müttern klinisch eine EPH-Gestose vorgelegen hatte, fanden wir 4 mal einen mäßig erhöhten

	Abweichung in Größe u. Gewicht	Nr.	Art des Falles	Anteil (in %) von Inselgewebe	Exkret. Gewebe	Mesenchym	Tragzeit	PQ	Reifestörg.	klinisches Syndrom
JUNGEN	zu klein, zu leicht	1	MW	1,7	29,8	68,5	32	0,190	III	
		2	Extr.	2,7	24,5	72,4	36	0,213		
		3	kl.S	10,4	19,2	70,4	32	0,370	I	Dyshormonose
	zu leicht	4	MW	3,8	25,0	71,2	40	0,151	II/1	
		5	Extr.	6,5	29,6	63,9	38	0,093	II/2	EPH-Gestose
		6	kl.S	6,5	30,5	63,3	40	0,143	II/2	EPH-Gestose
	zu groß, zu schwer	7	MW	1,9	34,2	63,4	42	0,140	II	
		8	Extr.	16,5	13,9	69,6	40	0,061	I	
		9	kl.S	8,2	17,2	74,5	24	0,266	II	Dyshormonose
	zu schwer	10	MW	2,3	26,3	71,4	32	0,163	III	EPH-Gestose
		11	Extr.	12,6	20,9	66,5	36	0,201	I	Rh-Inkompatib.
		12	kl.S	5,9	22,5	71,6	36	0,156	I	Diab. mell.
	keine Abweichungen	13	MW	3,7	21,5	74,8	28	0,174		
		14	Extr.	3,4	24,3	72,3	32	0,159	II/3	
MÄDCHEN	zu klein, zu leicht	15	MW	6,8	23,2	70,0	36	0,145	II/2	
		16	Extr.	3,0	28,8	68,2	36	0,131	III	Nierenaffektion
		17	kl.S	13,7	22,6	63,7	36	0,353	I	Dyshormonose
	zu leicht	18	MW	2,7	29,7	67,9	37	0,150	II/1	
		19	Extr.	1,5	27,0	71,5	36	0,207	II/1	
		20	kl.S	6,4	31,5	62,1	38	0,149	I	EPH-Gestose
	zu groß, zu schwer	21	MW	3,7	27,6	68,7	41	0,160	II	
		22	Extr.	4,3	13,0	82,7	40	0,194	I	EPH-Gestose
		23	kl.S	9,0	27,8	63,2	40	0,321	I	Rh-Inkompatib.
		24	kl.S	7,9	27,6	64,5	36	0,208	I	Diab. mell.
	zu schwer	25	MW	3,2	25,4	71,5	33	0,169	II/1	
		26	Extr.	14,9	22,9	62,2	28	0,390	I	Tbc d. Lunge
		27	kl.S	14,1	22,0	63,9	38	0,230	I	Rh-Inkompatib.
	keine Abweichungen	28	MW	3,0	34,3	62,7	40	0,156	II/1	
		29	Extr.	4,0	25,3	70,3	34	0,153	I	
		30	kl.S	9,8	10,1	80,1	28	0,390	I	Lues connata

Tab. 5: Pankreasgewebsanteile, Tragzeit, PQ, Art der placentaren Reifestörungen und klinisches Syndrom in ihrer Zuordnung zu je 3 repräsentativen Fällen der Entwicklungsabweichungen der Früchte.

Inselgewebsanteil (4,3 %, - 6,5 %), 1 mal einen niedrigeren (2,3 %).

1 Kind im Kollektiv "keine Abweichungen" wies connatale Lues auf. Es wurde der hohe Anteil von 9,8 % Inselgewebe gefunden. Bei den übrigen 4 Beobachtungsfällen dieses Kollektivs waren bei den Müttern klinisch keine Auffälligkeiten in Erscheinung getreten. Der prozentuale Gewichtsanteil des Inselgewebes am fetalen Pankreas betrug hier zwischen 3,0 % und 4,0 %.

Das Pankreas von Feten beider Geschlechter mit Gewichts- und Größenabweichungen, bei denen die mütterliche Anamnese leer blieb und der Placentabefund keinen Eingriff in den Energiehaushalt der wachsenden Frucht vermuten ließ, zeigte stets einen niedrigeren Inselgewebsanteil. Bei Kindern der Gruppe "small for date babies" bestand eine stärkere Tendenz zur Erniedrigung (1,5 %, 1,7 %, 2,7 %, 3,0 %, Mittelwert 2,2 %) gegenüber der der "large for date babies" (1,9 %, 2,3 %, 3,2 %, 3,7 %,Mittelwert 2,8 %).

Vermehrung des prozentualen Inselgewebsanteils war stets mit Entwicklungshemmung des exkretorischen Parenchyms verknüpft. Das Mesenchym nahm an diesen Interaktionen kaum teil. Ausnahmen hiervon betrafen die Todesfälle mit connataler Lues und Mukoviscidose. Hierbei ließ sich, wie zu erwarten, ein besonders hoher prozentualer Mesenchymanteil (80,1 % und 82,7 %) feststellen. Bei allen anderen Todesfällen, auch denen bei fetaler Erythroblastose, fanden wir einen prozentualen Mesenchymanteil zwischen 62,1 % und 74,5 %. Der relative Gewichtsanteil des Pankreaszwischengewebes nahm im allgemeinen mit fortschreitendem Gestationsalter ab. Korrelationen zwischen Relativgewicht des Mesenchyms und Inselgewebshyperplasie oder der Gruppenzugehörigkeit der Kinder oder schließlich gar vom klinisch in Erscheinung getretenen Schwangerschaftssyndrom wurden nicht gefunden.

2. Der Placentaquotient (PQ) in Beziehung zum prozentualen Inselgewebsanteil des Pankreas

Bei einem Vergleich des PQ mit dem prozentualen Anteil des Inselgewebes im Pankreas war auffallend, daß ein stark überhöhter PQ ebenso wie ein stark erniedrigter PQ mit relativer Vermehrung von Inselgewebe kombiniert war. Bei einem PQ von mehr als 0,22 (was für 7 der 30 Todesfälle zutraf) überschritt der Inselgewebsanteil im Pankreas 8 %. Für Neugeborenentodesfälle mit PQ-Werten von weniger als 0,13 (2 Todesfälle) ergaben sich prozentuale Anteile des Inselgewebes von 6,5 % und 16,5 %.

3. Inselzellauszählungen nach GOMORI und SCHIEBLER/SCHIESSLER

Ein Vergleich der beiden Färbemethoden (Tab.6) zeigte, daß sich die prozentualen Anteile der B-Zellen und der insulinhaltigen Zellen um maximal 10 % unterschieden. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von FUJITA et al. (1968), die zwischen zwei metachromatischen Färbungen und der GOMORI-Färbung ein in Menge und Verteilung der B-Granula paralleles Resultat erhielten. Wir konnten somit die Ergebnisse beider Färbungen gleichsetzen.

Die Relation differenzierter Inselzellen zeigte bei unseren Todesfällen starke Schwankungen. Lediglich bei den Früchten des Kollektivs "keine Abweichungen" (in Gewicht und Größe) überstieg die Zahl der B-Zellen nie die der A-Zellen, wie dies nach Angaben der Literatur zu erwarten war. Hier schwankte auch die A:B-Zellenrelation am geringsten (1:0,7 - 1:1,1). Man kann somit eine A:B-Zellenrelation von 1:0,8 - 1:0,9 bei Neugeborenen der Spätfetalzeit als Bezugswert für die Definition von Entwicklungsabweichungen des fetalen Inselgewebes benutzen.

Die großen Schwankungen in der A:B-Zellenrelation fanden wir bei perinatalen Todesfällen der Gruppen "small for

date babies" und "large for date babies". Die durchschnittliche A:B-Zellenrelation bei "large for date babies" war gegenüber der bei "small for date babies" und diese gegenüber der durchschnittlichen A:B-Zellenrelation der Früchte aus der Gruppe "keine Abweichungen" erniedrigt. Es zeigte sich somit eine stufenweise Abnahme der B-Zellen als Ausdruck einer engen Beziehung zu Entwicklungsabweichungen der Frucht.

Weiter wurde eine Abhängigkeit der A:B-Zellenrelation von der Tragzeit ersichtlich. Mit zunehmendem Gestationsalter ergab sich eine leichte Verschiebung der Relation zugunsten der insulinproduzierenden Zellen. Ausnahmen hiervon bildeten die Früchte, deren Mütter Schwangerschaftsstörungen erlitten hatten, oder bei denen die Placenta Entwicklungsstörungen aufwies.

Bei den beiden Feten diabetischer Mütter fanden wir eine unterschiedliche Inselzelldifferenzierung: 1 mal mehr B-Zellen, 1 mal mehr A-Zellen.

Bei den 3 Todesfällen mit starker Reifungsverzögerung der Placenta (Dyshormonose) fanden wir 2 mal eine Prävalenz der B-Zellen, 1 mal eine orthologe A:B-Zellenrelation.

Bei allen Feten (3) mit dem Syndrom der Rh-Inkompabilität war der Anteil an insulinhaltigen Zellen erhöht.

Bei EPH-Gestose der Mutter fanden wir bei 2 Feten starke Prävalenz der A-Zellen, bei 3 eine Prävalenz der B-Zellen im Inselapparat des Pankreas. Beide erstgenannten Früchte waren "small for date babies", von den anderen 3 Kindern gehörte 1 zur gleichen Gruppe, 2 waren "large for date babies".

Bei Kindern von Müttern mit Lungentuberkulose (1 Fall) oder Lues (1 Fall) ließ die Inselzelldifferenzierung eine Verschiebung zugunsten der B-Zellen erkennen.

Eine enge Korrelation zwischen Inselzelldifferenzierung und Placentaquotient ließ sich nicht feststellen. Bei stark erniedrigtem PQ bestand jedoch eine hohe A:B-Zellenrelation (d.h. geringer Anteil der B-Zellen), bei besonders hohem PQ wurden starke Schwankungen nachgewiesen.

Abweichung in Größe u. Gewicht	Nr.	Art des Falles	Schubler/Schiessler Färbg (in %)		Gomori Färbg (in %)		A:B Inselzell-relation	Inseldichte	Inselgröße	Tragzeit	PQ	Reifestörg.	klinisches Syndrom
			Insulinh. Zellen	übr. inkret. Zellen	A-Insel Zellen	B-Insel Zellen							
zu klein zu leicht	1	MW	34,8	65,2	60,4	39,6	1:0,7	13	42,7	32	0,190	III	
	2	Extr.	30,2	69,8	63,6	36,4	1:0,6	23	48,3	36	0,213		
	3	kl. S	56,4	43,6	36,5	63,5	1:1,8	52	53,0	32	0,370	I	Dyshormonose
zu leicht	4	MW	43,8	56,2	48,2	51,8	1:1,1	21	62,2	40	0,151	II/1	
	5	Extr.	31,7	68,3	69,8	30,2	1:0,4	35	67,0	38	0,093	II/2	EPH-Gestose
	6	kl. S	38,9	61,1	69,0	31,0	1:0,5	27	64,5	40	0,143	II/2	EPH-Gestose
zu groß zu schwer	7	MW	39,9	60,1	52,9	47,1	1:0,9	12	40,7	42	0,140	III	
	8	Extr	25,1	74,9	66,7	33,3	1:0,5	52	54,5	40	0,061	I	
	9	kl. S	33,7	66,3	56,6	43,4	1:0,8	32	52,8	24	0,261	I	Dyshormonose
zu schwer	10	MW	41,5	58,5	49,4	50,6	1:1,0	16	45,1	32	0,163	III	EPH-Gestose
	11	Extr.	43,1	56,9	53,8	46,2	1:1,0	77	62,0	36	0,201	I	Rh-Inkompatib.
	12	kl. S	34,8	65,2	68,2	31,8	1:0,5	37	75,6	36	0,156	I	Diab. mell.
keine Abweichungen	13	MW	34,7	65,3	56,2	43,8	1:0,8	25	49,8	28	0,174		
	14	Extr.	35,6	64,4	57,8	42,2	1:0,8	18	57,5	32	0,159	II/3	

Tab. 6a) Zuordnung der Inselentwicklung des Pankreas zu den Kollektiven, zur Tragzeit, dem PQ, den placentaren Reifestörungen und dem klinischen Syndrom (Jungen).

Abweichung in Größe u. Gewicht	Nr.	Art des Falles	Schiebler/Schiessler Färbg (in %)		Gomori Färbg. (in %)		A : B Inselzell-relation	Inseldichte	Inselgröße	Tragzeit	PQ	Reifestörg.	klinisches Syndrom
			Insulink. Zellen	über. inkr. Zellen	A-Insel-zellen	B-Insel-zellen							
zu klein zu leicht	15	MW	65,6	34,4	69,1	30,9	1 : 0,5	30	56,6	36	0,145	III/2	
	16	Extr.	46,5	53,4	50,2	49,8	1 : 1,0	20	49,9	36	0,131	IV	Nierenaffektion
	17	kl. S	44,4	55,6	48,0	52,0	1 : 1,1	74	65,1	36	0,353	I	Dyshormonose
zu leicht	18	MW	42,1	57,9	47,8	52,2	1 : 1,1	17	72,5	37	0,150	II/1	
	19	Extr.	39,0	61,0	53,7	46,3	1 : 0,9	14	35,7	36	0,207	II/1	
	20	kl. S	58,5	41,5	32,8	67,2	1 : 2,1	34	44,1	38	0,149	I	EPH - Gestose
zu groß zu schwer	21	MW	33,8	66,2	56,8	43,2	1 : 0,8	18	55,8	41	0,160	IV	
	22	Extr.	47,4	52,6	44,4	55,6	1 : 1,3	30	55,9	40	0,194	I	EPH - Gestose
	23	kl. S	44,9	55,1	51,1	48,9	1 : 1,0	45	70,6	40	0,321	I	Rh - Inkompatib.
	24	kl. S	46,1	53,9	44,1	55,9	1 : 1,3	29	69,3	36	0,208	I	Diab. mell.
zu schwer	25	MW	40,4	59,6	50,3	49,7	1 : 1,0	14	75,2	33	0,169	II/1	
	26	Extr.	63,7	36,3	27,4	72,6	1 : 2,6	74	38,5	28	0,390	I	Tbc d. Lunge
	27	kl. S	45,9	54,1	45,6	54,4	1 : 1,2	82	63,1	38	0,230	I	Rh - Inkompatib.
keine Abweichungen	28	MW	32,0	68,0	57,6	42,4	1 : 0,7	19	55,0	40	0,156	I/1	
	29	Extr.	45,3	54,7	50,9	49,1	1 : 1,0	12	48,2	34	0,156	I	
	30	kl. S	39,6	60,4	51,2	48,8	1 : 1,0	52	97,2	28	0,390	I	Lues connata

Tab. 6b) Zuordnung der Inselentwicklung des Pankreas zu den Kollektiven, zur Tragzeit, dem PQ, den placentaren Reifestörungen und dem klinischen Syndrom (Mädchen).

4. Verteilung des Inselgewebes in der Bauchspeicheldrüse (Polynesie und Makronesie)

Die ermittelte durchschnittliche Inseldichte (Anzahl der Inseln aus 3 Gesichtsfeldern) aller untersuchter Bauchspeicheldrüsen bei dem von uns benutzten Mikroskop Zeiß Standard bei 320-facher Vergrößerung ergab 33 Inseln. Die mittlere Inselzellzahl ergab 58,2 Zellen/Insel. Nach dem Beispiel von BORCHARD und MÜNTEFERING (1969) bildeten wir ein "Normalkollektiv" (Feten, deren Mütter kein klinisches Syndrom aufwiesen, oder bei denen auf Grund der Placentauntersuchung kein Verdacht auf hormonelle Störungen begründet war). Bei diesem "Normalkollektiv" fanden wir eine mittlere Inseldichte von 21 Inseln/3 Gesichtsfelder und eine mittlere Inselzellzahl von 52,5 Zellen/Insel.

Das Pankreas von Kindern diabetischer Mütter unseres Materials zeigte sowohl Polynesie als auch Makronesie (29 bzw. 37 Inseln/3 Gesichtsfelder und 69,3 bzw. 75,6 Zellen/Insel (Tab.6)).

Bestand auf Grund der Placentabefunde der Verdacht einer Dyshormonose in Graviditate (3), so zeigte das fetale Pankreas stets Polynesie, in 1 Fall zusätzlich Makronesie (32 Inseln/3 Gesichtsfelder mit 52,8 Zellen/Insel; 52 Inseln/3 Gesichtsfelder mit 52 Zellen/Insel; 74 Inseln/3 Gesichtsfelder mit 65,1 Zellen/Insel).

Bei Rh-Inkompabilität (3) wies das Pankreas der Früchte sowohl Polynesie als auch Makronesie auf (45, 77, 82 Inseln/3 Gesichtsfelder und 70,6, 62,0, 63,1 Zellen/Insel).

Auf spezifische mütterliche Erkrankungen reagierte das fetale Pankreas bei einer luetischen Erkrankung mit Polynesie und Makronesie und bei einer Lungentuberkulose der Mutter mit Polynesie (52 Inseln/3 Gesichtsfelder mit 97,2 Zellen/Insel und 74 Inseln/3 Gesichtsfelder mit 38,5 Zellen/Insel).

Kein einheitliches Bild fanden wir in der Verteilung des Inselgewebes bei Früchten, deren Mütter an einer EPH-Gestose (5) litten.

Bei 3 Todesfällen lag sowohl Polynesie als auch Makronesie vor (35 Inseln/3 Gesichtsfelder mit 67 Zellen/Insel, PQ 0,093; 30 Inseln/3 Gesichtsfelder mit 55,9 Zellen/Insel, PQ 0,194; 27 Inseln/3 Gesichtsfelder mit 64,5 Zellen/Insel, PQ 0,143). Bei einem 4. Todesfall fanden wir nur Polynesie des Pankreas (34 Inseln/3 Gesichtsfelder mit 44,1 Zellen/Insel, PQ 0,149), in einem 5. Todesfall wurde weder Polynesie noch Makronesie gefunden (16 Inseln/3 Gesichtsfelder mit 45,1 Zellen/Insel, PQ 0,163).

Polynesie war auffallend häufiger im Kollektiv der "large for date babies" anzutreffen als in den übrigen Kollektiven.

Ein extrem abweichender Placentaquotient (von mehr als 0,22 und weniger als 0,13) war mit Polynesie und gleichzeitiger Makronesie des fetalen Pankreas kombiniert.

Vergleicht man zur Kontrolle für jeden Todesfall den prozentualen Anteil des Inselgewebes mit der Inseldichte und der Inselgröße, so zeigt sich übereinstimmend, daß bei perinatalen Todesfällen mit großem Inselgewebsanteil entweder Polynesie oder Polynesie kombiniert mit Makronesie besteht. Unter 6 Todesfällen, bei denen die Bauchspeicheldrüse allein Makronesie aufwies, ergab sich 5 mal keine Vermehrung des Inselgewebes im Ganzen. Bei diesen 5 Todesfällen war der PQ ortholog oder erhöht, jeweils bei placentarer Reifestörung der Gruppe II.

Bei den Früchten aus dem "Normalkollektiv" war die A:B-Zellenrelation relativ konstant (1:0,9) trotz mäßiger Schwankungen der Inseldichte und der Inselgröße (12 - 25 Inseln/3 Gesichtsfelder mit 48 - 57,5 Zellen/Insel, (Tab.6)).

Bei Kindern mit Polynesie des Pankreas schwankte die A:B-Zellenrelation stark (1:0,4 - 1:2,6). Überwogen aber die Insel-B-Zellen, so lag im allgemeinen Polynesie vor; bis auf 1 Todesfall mit A:B-Zellenrelation von 1:1; hier fanden wir nur 17 Inseln/3 Gesichtsfelder.

Bei isolierter Makronesie des Pankreas blieb die orthologe A:B-Zellenrelation annähernd erhalten (1:0,7 - 1:1,1).

5. Gegenüberstellung der histologischen Placenta- und Pankreasbefunde bei

a) Reifestörungen der Placenta, Gruppe I:

Reifestörungen der Placenta der Gruppe I lagen bei 14 (von 30) Todesfällen vor. 9 von ihnen waren "large for date babies", 2 Neugeborene gehörten zum Kollektiv "keine Abweichungen" und 3 zum Kollektiv "small for date babies".

Für 11 Todesfälle (davon 7 "large for date babies") war der PQ erhöht.

Im Pankreas von 13 (der 14) Kindern fanden wir Inselgewebshyperplasie (4,3 % - 16,5 %) durch Polynesie, teilweise kombiniert mit Makronesie. Ein Ausnahmefall zeigte regelrechtes Inselgewebe (4 %). Hierbei lag der PQ niedrig, das Kind gehörte dem Kollektiv "keine Abweichungen" an.

Die Placentareifestörungen der Gruppe I waren ferner mit einer unterschiedlichen Inselzelldifferenzierung kombiniert: in überwiegender Zahl (11 von 14) mit B-Zellen-Prävalenz, 2 mal fanden wir einen Vorrang an insulären A-Zellen und einmal eine orthologe Inselzelldifferenzierung.

Die Placenten von Früchten, die hormonellen Störungen, immunopathologischer Situation (Rh-Inkompabilität) und spezifischen Infektionen ausgesetzt waren, wiesen einheitlich Reifestörungen der Gruppe I auf, außerdem Placenten bei 3 Todesfällen mit mütterlicher EPH-Gestose.

b) Reifestörungen der Placenta, Gruppe II:

Placentare Störungen der Gruppe II lagen bei 9 (von 30) Todesfällen vor. 6 von ihnen waren "small for date babies", 2 gehörten zum Kollektiv "keine Abweichungen" und 1 zum Kollektiv "large for date babies".

Bei 5 Kindern mit placentaren Reifestörungen der Gruppe II/1 und 1 Kind der Gruppe II/3 fanden wir keine Inselgewebsvermehrung des Pankreas (1,5 % - 3,8 %). Bei diesen Kindern fanden wir im Pankreas isolierte Makronesie.

Die A:B-Zellenrelation der Pankreasinseln schwankte hierbei von 1:0,7 - 1:1,1, der PQ dieser Todesfälle war ortholog oder erhöht. (Todesursache dieser Früchte: 3 mal Atemnotsyndrom, 1 mal Tentoriumriß, 1 mal gastrogene Sepsis, 1 mal Vitium cordis).

Hingegen fanden wir bei 3 Früchten mit placentaren Reifestörungen der Gruppe II/2 einen erhöhten Inselgewebsanteil (6,5 % - 6,8 %) durch Polynesie und Makronesie (35, 27, 30 Inseln/3 Gesichtsfelder mit 67, 64,5, 56,6 Zellen/Insel). Bei diesen 3 Kindern fanden wir außerdem ein starkes Überwiegen der A-Zellen in den Pankreasinseln (1:0,4, 1:0,5, 1:0,5). Der PQ war für diese Todesfälle erniedrigt. Bei 2 der Kinder hatte bei der Mutter eine EPH-Gestose bestanden. (Todesursache der 3 Früchte: 1 mal Aspirationspneumonie, 1 mal Sepsis, 1 mal Atemnotsyndrom).

c) Reifestörungen der Placenta, Gruppe III:

Placentare Reifestörungen der Gruppe III lagen in 5 (von 30) perinatalen Todesfällen vor; 2 Früchte gehörten zu "small for date babies", 3 zu "large for date babies". In keinem Fall lag im Pankreas eine Inselgewebsvermehrung vor und Polynesie oder Makronesie ließen sich nicht nachweisen. Die A:B-Zellenrelation schwankte von 1:0,7 - 1:1.

Bei den letzten 2 Kindern unserer 30 Todesfälle lagen keine Reifungsstörungen der Placenta vor; 1 mal fanden wir eine akute Infektion der Eihöhle mit Placentitis, 1 mal lag lediglich eine Implantationsstörung vor.

6. "Dysmaturitätsindex" (BROWN), Gehirn-Leber-Quotient und Glykogengehalt der Leber bei "small for date babies" (Tab.7)

Bei 8 (von 12) Mangelgeburten unseres Materials konnte der Dysmaturitätsindex nach BROWN errechnet werden (Kopfumfang in cm: Körpergewicht in kg). Er lag stets über dem von BROWN angegebenen orthologen Index. Ebenso war das Gewichtsverhältnis von Gehirn und Leber zugunsten des Gehirns verschoben, bis auf 2 Ausnahmen, bei denen eine starke Leberverfettung vorlag.

Bei 4 Todesfällen fanden wir in der Leber völligen Glykogenverlust. In den Pankreasinseln dieser Kinder bestand ein Vorrang an glukagonproduzierenden A-Zellen. (Todesursache: 2 mal Atemnotsyndrom, 1 mal Aspirationspneumonie, 1 mal Sepsis; Überlebenszeit: 3 und 15 Stunden, 5 Stunden, 7 Tage).

Bei 1 Kind fanden wir eine starke Glykogenspeicherung in der Leber, die Pankreasinseln zeigten B-Zellenvermehrung. (Todesursache: Atemnotsyndrom, Überlebenszeit: 1 Tag).

Bei 2 Kindern waren hingegen die Glykogendepots der Leber trotz B-Zellenvermehrung des Inselapparates entleert. Das 1 Kind verstarb nach 4 Stunden an Aspirationspneumonie, das 2. Kind wurde nach vorzeitiger Lösung der Placenta tot geboren.

Bei 1 Kind ließ sich ein gleichmäßig mittelstarker Glykogengehalt der Leber bei orthologer Differenzierung der A:B-Zellen des Inselapparates des Pankreas erkennen. Das Kind verstarb nach vorzeitiger Lösung der Placenta nach 3 Stunden am Atemnotsyndrom.

Fall Nr.	Dysmat. Index		Gehirn-Leber-Quotient	A:B Inselzell-relation	Glykogengehalt der Leber
	gesunder	harmonischer			
1	23,4	17	3,1	1:0,7	entspeichert
18	14,6	11,5	3,4	1:1,1	entspeichert
19	14,4	12	2,3	1:0,9	physiolog. Gehalt
20	14,0	11	3,6	1:2,1	entspeichert
6	11,2	10	4,2	1:0,5	entspeichert
5	12,0	11	3,1	1:0,4	entspeichert
4	12,6	10	3,4	1:1,1	vermehrte Speicherung
15	15,0	12	2,4	1:0,5	entspeichert

Tab. 7: Dysmaturitätsindex (BROWN), Gehirn-Leber-Quotient und Glylogengehalt der Leber für 8 "small for date babies".

IV. Besprechung der Ergebnisse

Wie aus Mitteilungen anderer Autoren und eigenen Untersuchungen hervorgeht, finden sich bei Feten und Neugeborenen sehr unterschiedliche Verhältnisse der Pankreasentwicklung. Diese Differenzen beziehen sich sowohl auf das Gesamtgewicht des Pankreas als auch insbesondere auf Menge und Differenzierungsgrad des Inselapparates. Die bisherigen Untersuchungen zur Aufklärung der pathogenetischen Hintergründe der Entwicklungsdifferenzen des fetalen Pankreas haben lediglich Teilaspekte der patho- und ätiogenetischen Zusammenhänge aufgehellt. Für manche Entwicklungsvarianten fand sich keine genügende Erklärungsmöglichkeit. Dies liegt unseres Erachtens daran, daß die Entwicklungsabweichungen der Früchte nicht im Zusammenhang mit denen der zugehörigen Placenten untersucht wurden. Die Placenta nimmt besonderen Einfluß auf den Energiehaushalt der wachsenden Frucht. Ihre Entwicklung bestimmt nämlich das Stoffwechselregime des Feten. So bleibt bei Reifehemmung der Zottenstruktur der Placenta weitgehend eine embryonale anaerobe Energiegewinnung bestehen. Eine ausreichende Versorgung kann somit nur durch kompensatorisches Überwachstum der Placenta erreicht werden. Dagegen bedeutet eine vorzeitige Ausreifung der Placenta eine Hypoplasie des Organs. Über Reifegrad der Placenta und seine Korrelation zur Kindesentwicklung gibt der Placenta-Kind-Gewichtsindex bereits eine recht gute Auskunft.

Die Placenta als inkretorisches Organ steht im Wechselspiel zur Hormonproduktion anderer inkretorischer Organe. Die direkte Wirkung des Human-Chorion-Gonadotropin (HCG) auf den Paleocortex des fetalen Interrenalorgans ist bekannt. Diese und die diaplacentare Einwirkung mütterlicher Inkrete, der Schilddrüse und des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrindensystems nehmen Einfluß auf die Entwicklung von Diencephalon und Hypophyse des Feten und hierdurch auch auf die Inselentwicklung der fetalen Bauchspeicheldrüse, zusammen mit den oben beschriebenen Reifestörungen

des Zottenapparates (AHTING 1970). Erst die Beachtung besonderer Abarten der Placentaentwicklung gibt die Grundlage für das Verständnis der Entwicklungsabweichungen des fetalen Pankreas, das mit wichtigen Teilen seines Parenchyms regulative Funktionen im Energiehaushalt erfüllt.

Jede abnorm starke Belastung eines Organs kann zu relativer Gewebshyperplasie und unterschiedlicher Differenzierung der betreffenden Parenchymanteile führen. So lag es nahe, zunächst mit statistischen Methoden zu untersuchen, ob sich Zusammenhänge zwischen relativem Pankreasgewicht und Abweichungen des Feten von Gewicht und Länge bei verschiedenem Gestationsalter finden lassen. Es war nach dem oben Gesagten geboten, derartige Zusammenhänge auf einen differenten Placentaquotienten zu beziehen, aber ebenso auf einen differenten Nebennierengewichtsquotienten.

Um eine breite Basis für diese Untersuchungen der Feten und ihrer Organe zu haben, wurden 200 perinatale Todesfälle nach der Tabelle von LUBCHENCO et al. (1963) über Gewicht und Länge des Feten bei verschiedenem Gestationsalter unter den Kautelen eines abwegigen Entwicklungsstatus in Gruppen eingeteilt. Bei der zunächst nur zahlenmäßigen Aufschlüsselung unseres Materials fiel die Häufung von Frühgeburtlichkeit im Kollektiv "small for date babies" auf. Die Erklärung fanden wir in einer gleichzeitigen Häufung der EPH-Gestose der Mutter. Bei diesem Schwangerschaftssyndrom ist die Auslösung von Frühgeburtlichkeit bekannt und zwar in Verbindung mit Reife- und Entwicklungsstörung sowohl der Placenta als auch der Frucht.

Weiter fanden wir die aus der Literatur bekannte Tatsache, daß Kinder bei Blutgruppenunverträglichkeit und Kinder von diabetischen Müttern im allgemeinen Übergröße aufweisen, auch in unserem Material bestätigt. Lediglich bei der Frucht einer diätetisch besonders gut geführten

Diabetikerin bestanden keine Abweichungen in Gewicht und Größe. Bei 1 Neugeborenentodesfall aus dem Kontingent "large for date babies" war eine EPH-Gestose vorausgegangen. Dies läßt an Beziehungen zwischen gewissen Formen der EPH-Gestose zu Dyshormonosen wie Kohlenhydratstoffwechselstörungen denken, wie dies BORCHARD und MÜNTEFERING vermuten (1969). KLOOS, LUCKSCHUS und VOGEL (1966) wiesen auf die bei einem Teil der Kinder nachweisbare Makrosomie und die Kombination mit großer Placenta und placentarer Reifestörung der Gruppe I hin, wie sie bei prädiabetischer und diabetischer Stoffwechsellage zu finden ist.

Bei der Berechnung der Mittelwerte der relativen Gewichte von Pankreas, Placenta und Nebennieren und der Tragzeit innerhalb der von uns aufgestellten Gruppen blieben die klinischen Syndrome zunächst unberücksichtigt.

Unsere Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse von DÖRING und KLOOS (1964), sowie KLOOS und VOGEL (1968), daß der PQ bei Frühgeborenen höher liegt als bei Reifgeborenen. So fanden wir für "small for date babies" (überwiegend Frühgeburten) einen höheren mittleren PQ als für "large for date babies" (überwiegend Reifgeborenen). Einen weiteren Beweis fanden wir im Kollektiv der weiblichen Früchte "keine Abweichungen". Der hohe PQ dieser Kinder im Vergleich mit allen anderen Kontingenten entsprach einem durchschnittlich niedrigeren Gestationsalter. Es konnte also in Übereinstimmung mit diesen Autoren eine Abhängigkeit des PQ von der Tragzeit gezeigt werden, und zwar eine Abnahme des PQ mit zunehmendem Gestationsalter.

Eine Diskrepanz fanden wir für das Verhalten der Mittelwerte des PQ in Bezug auf Entwicklungsabweichungen der Feten. So fanden andere Autoren bei übergroßen und überschweren Kindern einen erhöhten PQ und bei hypotrophen Früchten einen erniedrigten PQ. Die von diesen Autoren untersuchten Früchte sind jedoch nach klinischen Schwan-

gerschaftssyndromen oder Placentationsstörungen unterteilt, was wir bei Berechnung des Mittelwertes nicht berücksichtigten.

Die Mittelwerte des relativen Nebennierengewichts und des relativen Pankreasgewichts zeigten eine Tendenz zur Erniedrigung bei "small for date babies" gegenüber "large for date babies". Der niedrige Mittelwert des relativen Nebennierengewichts für Feten "keine Abweichungen" war Ausdruck einer protrahierten Involution der Nebennieren durch Ausfall der HCG-Produktion des Zottenepithels. Seine Ursache ist in einer Funktionsbeeinträchtigung des Placentagewebes in Folge von Durchblutungsstörungen zu suchen. Wir fanden also eine Zuordnung des numerischen Wachstums des Pankreas und der Nebennieren zu den Entwicklungskollektiven der Früchte. Dagegen bestand keine strenge Korrelation zwischen Größe und Gewicht des Kindes und dem relativen Placentagewicht.

Um die Beziehung der Organe untereinander zu erkennen, berechneten wir die Korrelationen ihrer Relativgewichte. Es ergab sich für die weiblichen Früchte eine echte Korrelation zwischen relativem Pankreasgewicht und PQ. Wir fanden, daß bei pathologischer Abweichung des relativen Placentagewichtes Veränderungen der fetalen Bauchspeicheldrüse zu erwarten sind; so ist zum Beispiel ein hoher PQ mit einem hohen relativen Pankreasgewicht kombiniert. Dies ist bei Diabetes mellitus der Mutter schon aus der Literatur bekannt, hat jedoch darüber hinaus auch allgemeine Gültigkeit.

Nur für die männlichen Früchte ergab sich eine echte Korrelation zwischen relativem Pankreasgewicht und relativem Nebennierengewicht, für beide Geschlechter hingegen eine echte Korrelation zwischen relativem Nebennierengewicht und PQ. Hier findet die funktionelle Zusammengehörigkeit zwischen Placenta und fetaler Nebennierenrinde ihren Niederschlag in Maß und Zahl, wie KLOOS (1969) es beschrieben hat.

Weiter fanden wir für beide Geschlechter eine echte Korrelation zwischen relativem Pankreasgewicht und Tragzeit. Mit zunehmender Tragzeit nimmt auch das relative Pankreasgewicht zu.

Die Auswertung unserer makroskopischen Daten liefert keine konkreten Anhaltspunkte über die Gewichtsverhältnisse der Bauchspeicheldrüse und des PQ in ihrer Zuordnung zum Entwicklungszustand der Früchte. Durch die Vielfalt der oben beschriebenen Rückkopplungsphänomene erscheint es nicht verwunderlich, daß der Versuch, sie mit relativ geringem Material statistisch zu erfassen, nicht befriedigend ausfiel. Im einzelnen waren die Entwicklungsabweichungen der Feten unseres Materials nur durch genaue histologische Untersuchungen zu erkennen. Diese für das Pankreas durchzuführen und ihre Ergebnisse mit den Maßen von Gewicht und Länge des Feten, den anamnestischen Angaben sowie dem PQ und den histologischen Befunden der Placenta zu vergleichen, war weitere Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

Unterschiedliche Verhältnisse in der Entwicklung der embryonalen und fetalen Bauchspeicheldrüse äußern sich u.a. in unterschiedlichem Volumenanteil des Inselgewebes und in einem unterschiedlichen Differenzierungsgrad des Inselapparates. Als Kompensationsversuch des Feten bei endokrinen Störungen fanden wir immer eine Inselgewebshyperplasie bei gleichzeitiger relativer Entwicklungshemmung des exkretorischen Parenchyms. Das Mesenchym wurde dabei nicht tangiert. Seine relativ geringen Schwankungen standen in keinem Bezug zu den starken Schwankungen des Inselgewebsanteils. Für alle Fälle galt die Feststellung, daß mit fortschreitender Entwicklung der mesenchymale Anteil abnahm. Dies fanden wir in Übereinstimmung mit KLOOS (mündliche Mitteilung 1970), NAKAMURA (1924) und BAYER (1942). Es galt auch für Rh-Inkompatibilität, Embryopathia diabetica und EPH-Gestose, trotz gewisser Störungen in der Mesenchymdifferenzierung bei solchen

nosologischen Sonderheiten. Ausnahmen hiervon fanden wir bei Todesfällen mit connataler Lues und Mukoviscidose; bei ihnen nahm die relative Zwischengewebsmenge im Laufe der fetalen Entwicklung entsprechend einer für diese Erkrankungen typischen Beteiligung des Mesenchyms zu.

Unsere Ergebnisse erhielten wir mit der Papierwägungsmethode. Die Stichhaltigkeit der Methode ist erwiesen.

KNEŽEVIĆ et al. (1969) versuchten nachzuweisen, daß eine Mesenchymwucherung eine Inselgewebshyperplasie induziere. Diese Autoren haben ihre Schlüsse über die Volumenverhältnisse der Pankreasgewebsarten lediglich aus der deskriptiven Analyse von Pankreasschnitten abgeleitet.

Wir fanden, daß der Volumenanteil des Inselgewebes unabhängig von differenten Angaben über Größe und Gewicht des Feten bei solchen, die keinen extremen Belastungssituationen des Stoffwechsels ausgesetzt waren, den Wert von 4 % nicht überschritt (Abb.8). Lag der Wert darüber, so war die Entwicklung der Frucht im Rahmen der oben benannten Schwangerschaftssyndrome gestört gewesen oder es hatten sich Veränderungen der Placenta nachweisen lassen, die auf das Vorliegen einer intrauterinen Dyshormonose hinweisen. BORCHARD und MÜNTEFERING (1969) berechneten eine "kritische obere Grenze" von 6 % Volumenbeteiligung des Inselgewebes. VAN ASSCHE (1968) fand dagegen einen Grenzwert von 1,5 % Inselgewebe. Die Diskrepanz dieser Befunde läßt sich auf die jeweils angewandte Methodik zurückführen. Alle Autoren kamen auf Grund einer unterschiedlichen Berechnung von mittleren Inseldurchmessern im histologischen Präparat zu ihren Ergebnissen.

BORCHARD und MÜNTEFERING (1969) untersuchten außerdem den prozentualen Anteil des Inselgewebes in Abhängigkeit von der Länge des Feten. Sie sahen, daß trotz verschiedener Reifegrade der Früchte, Unterschiede der prozentualen Flächenbeteiligung des Inselgewebes nicht bestanden. Außerdem hat J.J.HOET (1968) an dem von VAN ASSCHE untersuchten

Material keine Korrelationen zwischen Geburtsgewicht oder Gestationsalter und Inselgewebsanteil gefunden. Obwohl Länge, Gewicht und das Gestationsalter des Feten allein keine ausreichenden Parameter zur Bestimmung des fetalen Reifegrades darstellen, haben wir mit den angemesseneren Maßstäben einer am regulären intrauterinen Wachstum orientierten Gruppenzuordnung von perinatalen Todesfällen die Stichhaltigkeit der oben erwähnten Aussagen bestätigt gefunden (Abb.8). Somit ist die Schlußfolgerung erlaubt, daß jede Abweichung im Volumenverhältnis des Inselgewebes über die Grenze von 4 % hinaus Ausdruck einer dysregulatorischen Fehlentwicklung darstellt.

Unsere Ergebnisse über das Verhalten der Inselzelldifferenzierung im Pankreas der Früchte, die keiner chronischen Belastung ausgesetzt waren, insbesondere im Kollektiv "keine Abweichungen" zeigten, daß man bei ausgeglichener Stoffwechsellage eine A-B-Zellenrelation von 1:0,8 oder 1:0,9 annehmen darf. Dieses Ergebnis entsprach dem von VAN ASSCHE (1968) und SEIFERT (1954). Die Untersuchungsergebnisse von FERNER (1942) und SCHULTZE-JENA (1953) zeigten demgegenüber nur geringe Abweichungen.

Da Reifestörungen der Placenta durch erschwerten Gasaustausch tief in den Stoffwechsel der Frucht eingreifen, und damit auch in ihren Kohlenhydrathaushalt, lag es nahe, die jeweiligen histologischen Placentabefunde mit den Ergebnissen unserer Inselgewebsuntersuchungen zu konfrontieren.

Unsere Ergebnisse zeigten, daß die Placentareifestörungen der Gruppe I überwiegend im Kollektiv der "large for date babies" auftraten, während die Reifestörungen der Placenta der Gruppe II gehäuft dem Kollektiv "small for date babies" zugeordnet waren. Ehe wir unsere Ergebnisse im Zusammenhang mit den Entwicklungsabweichungen der Früchte und den klinisch in Erscheinung getretenen Schwangerschaftssyndromen besprechen, läßt sich über die drei Gruppen der placentaren Reifestörung in Beziehung zum fetalen Pankreas feststellen:

Die Inselgewebshyperplasie durch Polynesie im Pankreas der Todesfälle mit Placentationsstörungen der Gruppe I weist auf eine tief in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreifende und nach KLOOS (1952) auf eine früheinsetzende Irritation hin. Das gleichzeitige Auftreten von hohem PQ und vermehrt insulinhaltigen Zellen ermöglichte in 2/3 dieser Todesfälle Riesenwuchs mit Adipositas. Als intervenierender Faktor ist dabei das fetale hypophysäre somatotrope Hormon (STH) inbegriffen.

Hingegen lag bei niedrigem PQ und der Reifestörung der Placenta der Gruppe I in 2 von 3 Todesfällen eine Prävalenz der insulären A-Zellen vor. Hier fanden wir auch gleichzeitig einen unterschiedlichen Entwicklungsstand der Früchte. Die Formen der placentaren Reifestörungen der Gruppe I tangieren das fetale Pankreas sehr stark, in der Mehrzahl der Fälle haben wir ein Bild, das große Ähnlichkeit mit dem einer Embryopathia diabetica aufweist, zu erwarten.

Für Reifestörungen der Placenta der Gruppe II ergaben sich zwei unterschiedliche Formen von Pankreasveränderungen, die sich als abhängig vom PQ erwiesen und sich verschiedenen Formen der placentaren Reifestörungen der Gruppe zuordnen ließen.

a) War der PQ erhöht, so lag bei placentaren Reifestörungen der Gruppe II/1 und II/3 keine Inselgewebsvermehrung (isolierte Makronesie) mit leichter Prävalenz der B-Inselzellen vor.
b) War der PQ erniedrigt, so fanden wir bei placentaren Reifestörungen der Gruppe II/2 eine Inselgewebsvermehrung durch mäßige Polynesie und Makronesie bei starkem Überwiegen der Insel-A-Zellen.

Dieses Ergebnis läßt sich einerseits als Ausdruck eines Anpassungsversuches des fetalen Inselapparates bei unterwertiger Ernährung infolge Placentationsstörungen der Untergruppe II/2 (mit niedrigem PQ) deuten. Liegt hingegen wie bei einer dissoziierten Reifestörung des Zottenappara-

tes Typ II/1 (PQ erhöht) bereits ein Kompensationsversuch der Reifungsretardierung im Placentagewebe selbst vor, so inhibiert dieser gleichzeitig früheinsetzende Anpassungsvorgänge am Regulativ "Inselapparat".

Wie unsere orthologen Pankreasverhältnisse beweisen, wird der Kohlenhydratstoffwechsel bei placentaren Reifestörungen der Gruppe III nicht tangiert.

Bei Früchten des Kollektivs "keine Abweichungen" ergaben sich, solange kein klinisches Schwangerschaftssyndrom die Entwicklung der Frucht beeinflußte, orthologe Pankreasverhältnisse. In Übereinstimmung mit dem von VAN ASSCHE untersuchten Material (1968) war die Schwankung der A:B-Zellenrelation in diesem Kollektiv am geringsten. Bei regelhafter Entwicklung der Frucht fanden wir somit stets eine regelhafte Entwicklung des Pankreas.

Bei 50 % der Spontangeburten sind placentare Reifestörungen nachweisbar. Solche Reifestörungen lösen aber nur dann eine latente Placentainsuffizienz aus, wenn gleichzeitig der PQ von der Norm abweicht (KLOOS und VOGEL 1968).

Bei 2 Feten dieses Entwicklungskollektivs fanden wir Placentareifestörungen der Gruppe II/1 und II/3 bei orthologem PQ. Daß hierbei eine optimale Versorgung des Feten ab mens IV vorlag, ließ sich aus den orthologen Pankreasverhältnissen unter Beweis stellen.

Die in einem solchen Fall zum Tode führende Entwicklungsstörung (Vitium cordis) stammte aus der 1. Schwangerschaftsperiode vor dem Einsetzen von Kompensationsvorgängen.

Bei 1 weiteren Todesfall lag eine akute Infektion der Placenta vor. Diese Frühgeburt der 28. Woche wurde also nur einer akuten Belastung ausgesetzt, die keine Auswirkungen auf das fetale Pankreas haben konnte. Todesursache war eine Aspirationspneumonie.

Bei einer weiblichen Frühgeburt lag trotz Reifestörung der Placenta der Gruppe I eine leichte Erniedrigung des PQ vor.

Wir deuteten diesen Befund als primäre Minderanlage der Placenta mit nachfolgender Entwicklungsretention. Auf Grund der kleinen Placenta blieb auch die bei solchen Placentationsstörungen sonst zu erwartende Makrosomie des Feten aus. Der Inselapparat des Pankreas wies lediglich eine leichte B-Zellen-Vermehrung auf. Das Ausbleiben einer kompensatorischen Inselgewebsvermehrung werteten wir als zusätzlichen Letalfaktor. Als Todesursache wurde hier eine fetale Atelektase der Lungen angetroffen.

Nur 1 Frucht im Kollektiv "keine Abweichungen" war durch eine Erkrankung der Mutter belastet; es lag eine luetische Erkrankung vor. Die Frucht war eine Frühgeburt der 28.Woche, der PQ extrem erhöht, es lag eine Reifestörung der Placenta Gruppe I vor, wie ESSBACH (1966) und HÖRMANN (1954) sie häufig bei derartigen spezifischen Erkrankungen der Frucht fanden. Das fetale Pankreas reagierte mit starker Hyperplasie des Inselgewebes durch Polynesie und Makronesie und erhöhtem B-Zellenanteil. Da in diesem Fall die Placentationsstörung der Gruppe I trotz besonderer Größe der Placenta nicht zur Makrosomie führte, müssen wir annehmen, daß durch die spezifische Erkrankung von Placenta und Kind die sonst bei Vergrößerung der Placenta automatisch folgenden funktionsbezogenen pluriglandulären Entwicklungsabweichungen inhibiert werden.

Für das Entwicklungskollektiv "small for date babies" ergab sich - soweit die mütterliche Anamnese unauffällig war und Placenta keinen Hinweis auf das Bestehen einer Dyshormonose in graviditate zuließ -, daß die von uns berechnete kritische Grenze des prozentualen Inselgewebsanteils nicht überschritten wurde. Die A:B-Zellenrelation war jedoch in diesen Fällen zugunsten der Glukagonproduzenten verschoben. Diese Verschiebung der Inselzelldifferenzierung zeigte sich auch im Material von VAN ASSCHE (1968). Das Pankreas dieser "small for date babies" wies keine Polynesie auf.

Wir folgerten hieraus, daß die mangelhafte Entwicklung der Frucht mit abhängig ist von einer Minderentwicklung des

Pankreas mit einem relativen Mangel an insulinbildenden Zellelementen.

Insulin kann im übrigen nur in einem physiologischen Verhältnis zum Glukagon das allgemeine Wachstum der Frucht positiv beeinflussen. Dieses hatte u.a. J.W.FARQUHAR experimentell nachgewiesen (1956). Da bei Mangelgeburten durch placentare Reifestörungen Schwierigkeiten in der Versorgung der Frucht auftreten und damit häufig ein Glukosemangelsyndrom verbunden ist, erscheint es folgerichtig, daß auf einen sinkenden Blutzuckerspiegel hin die Glukagonproduzenten überwiegen.

Bei 3 Todesfällen mit placentaren Reifestörungen der Gruppe II/1 (bei hohem PQ) fanden wir die eingangs beschriebenen Formabweichungen des fetalen Pankreas. Die Placentationshemmung bei diesen Reifestörungen ist herdförmig ausgeprägt, überwiegt aber gegenüber den reifen Anteilen der Placenta. Infolge ungünstiger Diffusionsverhältnisse sind daher häufig profunde Vorschädigungen der Frucht meist in Form eines schweren Entwicklungsrückstandes (Mangelgeburt, Placentazwerg: unter der Percentile 10) nachzuweisen. Die dabei anzutreffenden Pankreasveränderungen (isolierte Makronesie) lassen auf einen unzureichenden Kompensationsversuch des Feten auf die primäre Inselbildungsdepression bis zum Ende des 4. Schwangerschaftsmonats schließen (MODROW 1970, KLOOS 1952). Die Unzulänglichkeit des Entwicklungs- und Differenzierungsausgleichs stellt einen zusätzlichen Letalfaktor dar.

Bei 3 Todesfällen mit placentarer Reifestörung der Gruppe II/2 (bei niedrigem PQ) fanden wir die 2. Form der oben beschriebenen Inselentwicklungsstörung des Pankreas (s.S.36). Die Placenten wiesen zusätzlich chronische Infarkte auf. Diese Mangelgeburten kamen als "placentare Zwerge" zur Welt. Bei 2 der Mütter hatte eine EPH-Gestose bestanden. Bei dem 3. Todesfall war eine EPH-Gestose klinisch nicht in Erscheinung getreten. Derartige Fälle von Placenta- und

Fruchtentwicklungsstörungen ohne EPH-Syndrom kommen nach KLOOS (mündliche Mitteilung 1970) immer wieder zur Beobachtung. Bei entsprechender Befragung wird bei einem Teil der Mütter ein Nikotinabusus bekannt. Das Verständnis der vorliegenden Pankreasveränderungen setzt die Kenntnis der bei solchen placentaren Veränderungen zwangsläufig folgenden Nebennierenrindenentwicklung voraus. Dabei kommt es durch Abnahme des HCG zu vorzeitiger Involution der fetalen Innenzone der Nebennieren, damit zur Aktivierung der Außenzone und dadurch zur Neoglykogenese.

Der inkretorisch regulative Anpassungsversuch solcher Früchte bleibt unzureichend, daraus erklärt sich auch ihr Entwicklungsrückstand.

Bei 2 weiteren "small for date babies" lagen Placentationsstörungen der Gruppe I und der Untergruppe 1 einer dissoziierten Reifungsretardierung II vor, bei erhöhtem PQ, als Ausdruck für das Überwiegen unreifer Placentateile. Diesen Placentabefund deuteten wir als Folge einer mütterlichen Dyshormonose ähnlich der bei einer prädiabetischen Stoffwechsellage. Charakteristisch dafür ist eine Inselgewebshyperplasie durch Polynesie des Pankreas mit starker Prävalenz der Insel-B-Zellen. 1 der Todesfälle war durch eine mütterliche EPH-Gestose belastet; wiederum ein Hinweis auf mögliche Zusammenhänge zwischen Gestose mit primärer Dyshormonose (BORCHARD und MÜNTEFERING (1969), KLOOS, LUCKSCHUS und VOGEL (1966).

1 Todesfall wies bei sehr hohem PQ Placentationsstörungen der Gruppe I auf, verbunden mit Inselgewebshyperplasie, Polynesie und Makronesie, sowie Insel-B-Zellen Prävalenz des Pankreas, ohne daß klinische Symptome bei der Mutter bestanden hatten. Demnach spricht dieser Befundkomplex für das Bestehen einer hormonellen Dysregulation. Bekannt ist, daß manche Dyshormonosesyndrome erst spät eine klinische Manifestation aufweisen. So zum Beispiel Diabetes mellitus mit jahrelang vorausgehender prädiabetischer Stoffwechselstörung, die ihrerseits durch Leberbiopsie-

Befunde, Doppelbelastung und spezielle Tests festgestellt werden kann.

Bemerkenswerterweise hatte sich eine allgemeine Wachstumshemmung der Feten trotz einer übergroßen Placenta mit schwerer Reifungsretardierung des Zottenapparates aus dem 1. Trimenon etabliert. Die gleichzeitig bestehende schwere intermittierende Durchblutungsstörung hat jedoch, wie die histologischen Bilder beweisen, die Auswirkungen der Placentavergrößerung mit Vermehrung von HCG-Produzenten unterbunden und ins Gegenteil verkehrt.

Bei 2 "small for date babies" fanden wir schließlich placentare Reifestörungen der Gruppe III mit unterschiedlichem PQ. Der Inselapparat des Pankreas wies orthologe Verhältnisse auf. Bei 1 Kind mit erniedrigtem PQ bestand ein Hydrocephalus internus, wodurch sich tiefgreifende Störungen der hormonellen Regulation und die Anpassungsirrelevanz des fetalen Inselapparates zwanglos erklären. Es liegt hierbei ein gleichartiger Mechanismus vor, wie ihn VAN ASSCHE (1968) bei anencephalen Neugeborenen fand.

Bei 3 (von 13) Kindern des Kollektivs "large for date babies", bei deren Mütter kein klinisches Schwangerschaftssyndrom in Erscheinung getreten war und deren Placentabefunde keinen Anhalt für eine profunde intrauterine Dyshormonose geben, fanden wir leichte placentare Reifestörungen der Gruppe II/1 bei hohem PQ und der Gruppe III bei orthologem oder erniedrigtem PQ. Die Pankreasbefunde für die Reifestörungen der Gruppe II/1 (isolierte Makronesie und leichte Insel-B-Zellenvermehrung) und für die Reifestörungen der Gruppe III (orthologe Inselverhältnisse) ordnen sich zwanglos in die besprochenen Ergebnisse ein. Die Gewichts- und Längenpercentile dieser Kinder lagen unter P_{90}. Wir können daher bei diesen Kindern von einer Tendenz zur Makrosomie sprechen in Übereinstimmung mit anderen Autoren, die diese Größenordnung noch nicht als Ausdruck einer Makrosomie werten.

In ähnlicher Weise war bei 1 Frühgeburt der 32. Woche mit placentaren Reifestörungen der Gruppe III (PQ erniedrigt), bei deren Mutter eine EPH-Gestose bestanden hatte, lediglich eine leichte Insel-B-Zellenvermehrung angetroffen worden. Auch hier lagen die Gewichts- und Längenpercentile unter P_{90}.

Placentare Reifestörungen der Gruppe III und gelegentlich der Gruppe II/1 mit erhöhtem PQ führen offenbar nur dann zu schwerwiegenden Pankreasveränderungen, wenn der pathogenetische Mechanismus eine gewisse Größenordnung übersteigt. In solchen Fällen kann die Makrosomie als ein feinerer Indikator für die obwaltenden Regulationsstörungen gelten. Derartige Reifestörungen an der Placenta, kombiniert mit Riesenwuchs und Adipositas waren bereits von KLOOS, LUCKSCHUS und VOGEL (1966) beschrieben worden.

Alle übrigen "large for date babies" (in der Mehrzahl bei Percentil 90) waren mit Reifestörungen der Placenta der Gruppe I kombiniert und wiesen demnach morphologische Veränderungen des Pankreas auf als Ausdruck eines fehlerhaft geleiteten frühfetalen Energiestoffwechsels.

Der frühzeitige insulotrope Reiz (AHTING 1970) führte hierbei zu einer Vermehrung des Inselgewebes durch Polynesie, bei anhaltender Irritation zusätzlich durch Makronesie (MODROW 1970), außerdem zu prononcierter Differenzierung der Inselzellen.

Die Inselzelldifferenzierung war in der Mehrzahl der Todesfälle auf die Seite der Insulinproduzenten verschoben. In einem Ausnahmefall bestand eine Insel-A-Zellenvermehrung, obwohl auch dieses Kind von einer diabetischen Mutter stammte. Diese Frau war ebenso wie eine 2. Mutter mit einem übergroßen Neugeborenen mit Insel-B-Zellen-Hyperplasie ausreichend mit Insulin und Diät behandelt worden. Die am fetalen Inselapparat bestehenden Differenzen sind aus unseren Daten nicht zu klären.

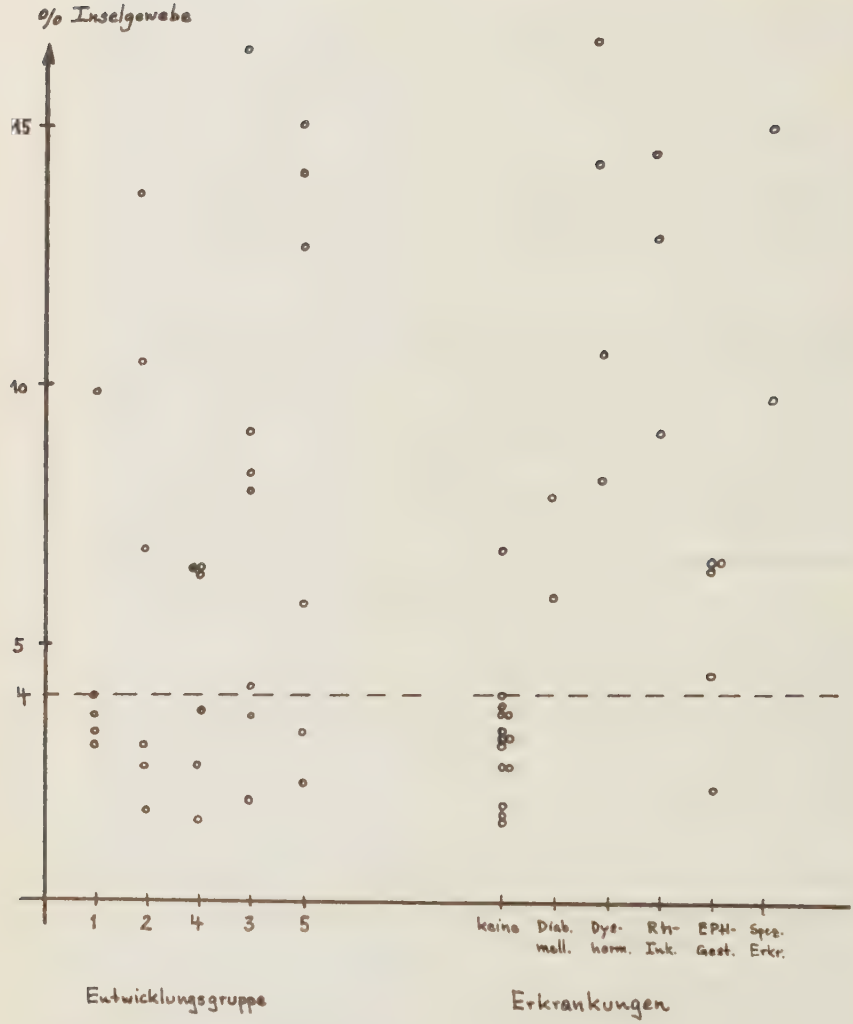

Abb. 8: Prozentualer Anteil des Inselgewebes in Abhängigkeit von den Entwicklungsgruppen und dem klinischen Syndrom.

Klinische Syndrome bestanden nur bei einem Teil der Mütter: Diabetes mellitus, Rh-Inkompatibilität, EPH-Gestose, Lues und Tubertulose (vergleiche ESSBACH 1966 und HÖRMANN 1954).

Das Zusammenwirken von placentaren Reifestörungen der Gruppe I mit großer Placenta, vermehrtem Inselgewebe und Verschiebung der A:B-Zellenrelation auf die Seite der insulinproduzierenden Zellen induziert somit die Makrosomie der Früchte in einer hohen Größenordnung, wie dies allein durch Placentavergrößerung bei Reifungsretardierung ermöglicht wird.

Vom klinischen Standpunkt aus gesehen, sind alle diese mütterlichen Erkrankungen und Schwangerschaftssyndrome in der Lage, derartige schwere fetale inkretorische Regulationsstörungen mit Makrosomie der Kinder hervorzurufen. Wird jedoch die wesentliche Voraussetzung hierzu, nämlich die Manifestation der Reifungsstörungen der Placenta bereits im 1.Trimenon ohne Kompensation (Placentationsstörungen der Gruppe I) vermißt, dann wird das Vollbild dieses inkretorischen Dysregulationssyndroms bei Neugeborenen nicht in Erscheinung treten.

Bei einem Teil der Kinder mit dem Vollbild des endokrinen Dysregulationssyndroms ließen sich anamnestisch keine Ursachen finden. Ebenso wie dies stets bei Kindern mit einem geringeren Maß von Makrosomie (annähernd P_{75}) ohne Pankreasveränderungen und lediglich Reifestörungen der Placenta der Gruppe II/1 mit erhöhtem PQ oder der Gruppe III der Fall war.

Der von R.J.K.BROWN (1968) aufgestellte Dysmaturitätsindex soll eine Unterscheidung zwischen harmonischen und disharmonischen Mangelgeburten zulassen. Er gibt das Verhältnis des Kopfumfangs in cm zum Körpergewicht in kg an. Unter orthologen Verhältnissen zeigt sich die Kurve als Hyperbel. Weichen die Zahlen vom angegebenen Index ab, so soll dies ein Hinweis auf eine disharmonische Mangelgeburt mit Neigung zur Hypoglykämie post partum sein. Durch mangelhafte Entwicklung des Feten geschieht eine Verschiebung der Ver-

sorgung zwischen den Körperteilen. Das Gehirn als lebenswichtiges Organ wird besser durchblutet als die übrigen Organe, d.h. Kopfumfang und Körpergewicht werden disharmonisch entwickelt. Dabei muß sich naturgemäß die orthologe Gewichtsrelation Gehirn:Leber zuungunsten der Leber verschieben. Dieser Quotient nimmt in allen Gestationswochen unter physiologischen Verhältnissen ziemlich konstant den Wert von 3:1 an. Liegt der Wert darüber, so weist auch dies im allgemeinen auf eine fetale Reifedissoziation hin.

Die 8 von uns darüber untersuchten Mangelgeburten stellen demnach disharmonische Mangelgeburten dar. Der Glykogengehalt ihrer Leber sowie die Inselzelldifferenzierung ihres Pankreas waren bei diesen Todesfällen unterschiedlich.

Soweit heute bekannt, mobilisiert Glukagon das Leberglykogen. Als Reiz für Glukagonsekretion gilt der sinkende Blutzuckerspiegel. Insulin dagegen fördert die Glykogenspeicherung in der Leber. Als Reiz für Insulinsekretion gilt der steigende Blutzuckerspiegel. Voraussetzung für die spezifische Wirkung von Glukagon und Insulin ist jedoch ein ausgereiftes Enzymsystem der Leber. BACHMANN (1969) diskutiert in diesem Zusammenhang das Fehlen der Glykogen-Synthetase. Bekannt ist einerseits die völlige Entleerung der Glykogendepots bei pränataler Dystrophie, andererseits eine starke Glykogenablagerung in der Leber bei Neugeborenen mit Insel-B-Zellenvermehrung des Pankreas.

Unter 8 Mangelgeburten fanden wir nur 1 Todesfall mit regelrechtem Glykogengehalt der Leber und orthologer Differenzierung der Pankreasinselzellen. Eine neonatale Hypoglykämie war anhand dieser Befunde nicht nachzuweisen.

Bei 4 Todesfällen mit Glykogenmangel der Leber kann der Befund der Vermehrung der glukagonproduzierenden A-Zellen der Inseln des Pankreas als hinreichende Erklärung dienen.

Bei 2 Todesfällen, ebenfalls ohne Glykogendepots der Leber, zeigte jedoch das Pankreas eine Insel-B-Zellen-Hyperplasie.

Ursache des Fehlens von Leberglykogen trotz vermehrter Insulinproduktion kann entweder in einer schweren Asphyxie mit Hypoxie und Hyperkapnie gesehen werden, oder in dem von BACHMANN (1969) diskutierten Glykogen-Synthetase-Mangel, oder in einer allgemeinen Unreife des Enzymsystems der Leber. Die Placentareifestörungen sprechen für eine Asphyxie bedingte Leberstörung.

1 Kind zeigte vermehrte Glykogenspeicherung in der Leber bei Hyperplasie der insulären B-Zellen. Das Unterbleiben einer Gegenregulation von Seiten der A-Zellen verweist auf eine dysregulatorische endokrine Störung.

Die von BROWN (1968) als übliche Komplikation herausgestellte Neigung zur Hypoglykämie der disharmonischen Mangelgeburten ließ sich somit für 7 der Mangelgeburten auch morphologisch wahrscheinlich machen.

V. Zusammenfassung

1.) Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Entwicklung der fetalen Bauchspeicheldrüse unter verschiedenen Extrembedingungen des wachsenden Feten zu studieren. Aus diesem Grunde wurden 200 perinatale Todesfälle mit einem Geburtsgewicht von über 1000 Gramm in 5 Kollektive nach unterschiedlichem Entwicklungsgrad eingeteilt. Ferner wurden die Mittelwerte des Relativgewichts von Pankreas, Nebennieren und Placenta berechnet, um eine mögliche Korrelation zwischen Gesamtentwicklung des Feten und diesen inkretorischen Organen, sowie die Korrelation dieser Organe untereinander zu ermitteln.

2.) Wir fanden eine numerische Vergrößerung des Pankreas und der Nebennieren bei "large for date babies" gegenüber "small for date babies".

3.) Eine Änderung des Placentaquotienten zieht eine gleichsinnige Änderung des Relativgewichts der Nebennieren nach sich, ebenso lassen eine Änderung des Placentaquotienten und der Relativgewichte der Nebennieren eine Änderung des Relativgewichts des Pankreas im gleichen Sinne erwarten.

Demgegenüber ist die orthologe Zunahme des relativen Pankreasgewichtes in der spätfetalen Entwicklungsphase korreliert mit einer Erniedrigung des Placenta-Kind-Gewichts-Index.

4.) Bei 30 Todesfällen mit besonders charakteristischen Entwicklungsabweichungen und besonderen nosologischen Zustandsbildern wurde der Inselapparat histologisch beurteilt und zu mikroskopischen Placentabefunden sowie zu anamnestischen Daten in Beziehung gesetzt. Eine quantitative Analyse des Pankreas wurde mit Hilfe der Papiergewichtsmethode durchgeführt. Bei Mangelgeburten wurde außerdem der sogenannte "Dysmaturitätsindex" nach BROWN und der Gehirn-Leber-Quotient berücksichtigt.

5.) Unabhängig von der Reife des Feten überschritt der prozentuale Anteil des Inselgewebes nicht den Wert von 4 % am Gesamtpankreas, solange die Frucht keiner tiefgreifenden Belastung des Energiehaushaltes durch Placentationsstörung in utero ausgesetzt war. Lag hingegen eine tiefgreifende Entwicklungsstörung der Placenta vor, so konnte eine erhebliche Vergrößerung des prozentualen Inselgewebsanteiles, nämlich bis zu 16 %, gefunden werden, bei gleichzeitiger Entwicklungshemmung des exkretorischen Parenchyms und relativ geringen Schwankungen des Mesenchyms. Daraus ergibt sich ein Alternativverhalten des inkretorischen und exkretorischen Parenchyms bei Entwicklungsstörungen des Pankreas.

6.) Als exemplarische Werte für eine regelhafte A:B-Zellenrelation des spätfetalen Inselapparates fanden wir - in Übereinstimmung mit der Literatur - ein Zahlenverhältnis 1:0,8 oder 1:0,9.

7.) Im Kollektiv "large for date babies" bestanden an der Placenta vorwiegend Reifestörungen der Gruppe I (partielles Erhaltenbleiben embryonaler Strukturen). Im Kollektiv "small for date babies" wurden vorwiegend Placentationsstörungen der Gruppe II mit Hinweis auf eine kompensatorische Reifungsbeschleunigung der Endzotten nach m. IV angetroffen.

8.) Bei Placentationsstörungen der Gruppe I wies das fetale Pankreas einheitlich Inselgewebshyperplasie durch Polynesie auf. Lag dabei der Placenta-Kind-Gewichts-Index hoch (75 % der Todesfälle), so überwogen zusätzlich die B-Zellen des Inselapparates. Die Früchte wiesen Riesenwuchs mit Adipositas auf. Lag der Placenta-Kind-Gewichts-Index niedrig, so überwogen die A-Zellen der Inseln. Beide Formabweichungen repräsentieren somit eine frühzeitig einsetzende und tiefgreifende Störung der Kohlenhydratstoffwechselregulation.

9.) Kinder mit Placentationsstörungen der Gruppe II zeigten bei Erhöhung des Placenta-Kind-Gewichts-Index nie Inselgewebsvermehrung, dagegen Makronesie und eine leichte Prävalenz der Insel-B-Zellen. War dagegen bei gleichartiger Placentationsstörung der Placenta-Kind-Gewichts-Index erniedrigt, so fanden wir eine starke A-Zellen-Vermehrung der Inseln, begleitet von Inselgewebsvermehrung durch mäßige Polynesie und Makronesie. Diese beiden Formabweichungen des fetalen Pankreas sind zum einen Ausdruck einer Inseldepression vor dem 5. Schwangerschaftsmonat, zum anderen Ausdruck einer vorzeitigen Involution der Innenzone der Nebennieren bei vorzeitiger Aktivierung ihrer Außenzone mit nachfolgender Neoglykogenie. Die 2. der Formabweichungen von Placenta und Pankreas wurde bei EPH-Gestose der Mutter beobachtet.

10.) Placentationsstörungen der Gruppe III (milde Form der Zottenreifungsretardierung) ließen demzufolge keine Pankreasveränderungen erkennen.

11.) Feten und Neugeborene mit Embryopathia diabetica, Rh-Inkompabilität und teilweise Kinder mit mütterlicher EPH-Gestose zeigten neben großer Placenta Placentationsstörungen der Gruppe I. Wir fanden erwartungsgemäß Inselgewebshyperplasie des Pankreas durch Polynesie mit B-Zellen-Prävalenz. Solche Veränderungen bei EPH-Gestose der Mutter stehen somit im Gegensatz zu den unter 9) geschilderten Syndromen bei EPH-Gestose. Es lassen sich daher 2 differente pathogenetische Wurzeln der EPH-Gestose vermuten.

12.) Störungen des morphologischen Bildes der Placenta und des Pankreas durch spezifische mütterliche Erkrankungen sind Ausdruck placentarer Reifestörungen der Gruppe I und frühzeitig einsetzender tiefgreifender Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, begleitet von Inselgewebshyperplasie des fetalen Pankreas durch Polynesie und B-Zellenvermehrung.

13.) Bei disharmonischen Mangelgeburten findet man entweder Vermehrung der insulären A-Zellen des Pankreas mit Glykogenentspeicherung der Leber oder Vermehrung der insulären B-Zellen und dies sowohl mit vermehrter Glykogenspeicherung als auch bei Glykogenerschöpfung der Leber. Diese Befunde sprechen zwar für eine genügende Ausreifung des Enzymsystems für den Kohlenhydratstoffwechsel, lassen aber das Auftreten lebensgefährdender Kohlenhydratstoffwechselstörungen infolge einer protrahierten perinatalen Belastung vermuten.

VI. Literaturverzeichnis

Die in der Einleitung zitierten Originalarbeiten erscheinen nicht alle im Literaturverzeichnis. Sie sind dem geschichtlichen Überblick der Arbeiten von BORCHARD/MÜNTEFERING und MODROW entnommen.

Ahting, U.: Makro- und Polynesie des fetalen Pankreas als morphologisches Substrat einer pluriglandulären Störung. Dissertation FU Berlin 1970

Assche, F.A.Van: A morphological Study of the Langerhans' Islets of the Fetal Pancreas in Late Pregnancy. Biol. Neonat. Vol. 12, No.5-6, 331 (1968)

Bachmann, K.D.: Die Hypoglykämien des Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. 117, Heft 4, 230 (1969)

Bargmann, W.: Die Langerhansschen Inseln des Pankreas. Hb. d. mikr. Anat. d. Menschen, Vol. VI/2, 197 (Springer-Verlag, Berlin 1939)

Björkman,N., Hellerström,C. Hellmann,B. a.Petersson,B.: The cell types in the endocrine pancreas of the human fetus. Z. Zellforsch. 72, 425 (1966)

Bayer, J.: Die Hypertrophie der Pankreasinseln bei Neugeborenen diabetischer Mütter in ihren Beziehungen zu den anderen Regulatoren des Zuckerstoffwechsels. Virchows Arch.path.Anat. 380, 659 (1942)

Borchard, F. u. Müntefering, H.: Beitrag zur quantitativen Morphologie der Langerhansschen Inseln bei Früh- und Neugeborenen. Virchows Arch. path. Anat. 346, 178 (1969)

Brähler, H.J., Dallenbach-Hellweg, G.: Die Langerhansschen Inseln bei fetaler Erythroblastose. Virchows Arch. path. Anat. 336, 544 (1963)

Brown, R.J.K.: Hypoglykämie bei Neugeborenen. Z. Diagnostica, Band II, Nr.1, 10 (1968)

Colman, R. The small-term-baby. Obstet. and Gynec. 19, 87 (1952)

Creutzfeldt, W.: Die patholog. Morphologie der Langerhansschen Inseln im Experiment bes. beim experimentellen Diabetes. Verh.dtsch.Ges.Path. 42, 85 (1958)

Diczfalusy, E.: Endocrine functions of the human fetus-placental unit. Fed. Proc. 23, 791 (1964)

Döring, W. u. Kloos, K.: Morphologische Routinediagnostik der Placenta. Münch.med.Wschr. 106, 41, 1849 (1964)

Falin, F.J.: The Development and Cytodifferentiation of the Islets of Langerhans in Human Embryos and Foetuses. Acta anat. 68, 147 (1967)

Farquhar, J.W.: The possible influence of hyperadrenocorticism on the fetus of the diabetic woman. Arch.Dis.Childh. 31, 483 (1956)

Ferner, H.: Beiträge zur Histologie der Langerhansschen Inseln des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Silberzellen und ihrer Beziehung zum Pankreasdiabetes. Virchows Arch. path. Anat. 309, 87 (1942)

Ferner, H.: Pankreasdiabetes und Inselzellen. Dtsch.med.Wschr. 72, 540 (1947)

Ferner, H.: Studien über die Histiophysiologie des Inselsystems der Bauchspeicheldrüse und des Diabetes mellitus. Virchows Arch.path. Anat. 319, 390 (1950/51)

Ferner, H.: Über die zweifache Leistung des Inselsystems bei normalen und pathologischen Zuständen des Kohlenhydratstoffwechsels. Klin.Wschr.29, Jahrg. 23-24, 397 (1951)

Ferner, H.: Die Markierung der A-Zellen des Inselsystems beim Menschen durch Silberimprägnierung nach Gros-Schultze (mit einem Beitrag von F.Feyster u. A.Terbrüggen). Virchows Arch.path.Anat. 326, 22 (1954-55)

Ferner, H.: Die orthologische Histologie und Cytologie der Langerhansschen Inseln. Verh.dtsch.Ges.Path.42, 25 (1958)

Ferner, H.: Das Inselsystem des Pankreas. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952

Frank, C.: Histologische Befunde bei Gestoseplacenten. Verh.dtsch.Ges.Path.51, 381 (1967)

Hosemann, H.A.: Schwangerschaftsdauer und Neugeborenengröße. Arch. Gynäk. 176, 124 (1949)

Hoet, J.J.: Normal and Abnormal Foetal Weight Gain. Ciba Foundation, London 1968

Fujita, T.: D-Zellen der Pankreasinseln beim Diabetes mellitus mit besonderer Berücksichtigung ihrer Argyrophilie. Z.Zellforsch. 69, 363 (1966)

Fujita,T., Takaya K.: Metachromatic Reaction of Pancreatic B cells to Toluidine Blue. Influence of PH on Staining. Stain Technolo. 43, 329 (1968)

Hörmann, G.: Zur Systematik einer Pathologie der Placenta. Arch. Gynäk. 191, 297 (1958/59)

Güthert, H.: Der Einfluß von Hypophysenvorderlappenextrakten und Colchicin auf die Langerhansschen Inseln des Pankreas. Virchows Arch.path.Anat. 107, 175 (1940)

Käsar,O., Friedberg,V., Ober,K.G., Thomsen,K., Zander, J.: Gynäkologie und Geburtshilfe, Band I, 680 (1969) Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Kloos, K.: Fetale Dyshormonosen. Dtsch.med.J. 9.Jahrg., 448 (1958)

Kloos, K.: Placentaveränderungen bei Risiko-Kindern. Vortrag, II. Internationales Symposium zur Senkung der Säuglingssterblichkeit, Berlin 1967. Z.Geburtsh.Gynäk. 169 (1968) Beilageheft, p.31

Kloos, K.: Zur Pathologie der Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter. Virchows Arch.path.anat. 321, 177 (1952)

Kloos, K.: Kyematopathologische Reaktionen des Interrenalorgans. Sonderdruck aus Verh.dtsch.Ges. Path. 53. Tagung, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1969

Kloos,K., Luckschus,B. u. Vogel,M.: Plazentaveränderungen bei perinatalem Tod. Z.Geburtsh.Gynäk. 146 (1966)

Kloos, K. u. Staemmler, H.J.: Zur Morphologie und Pathophysiologie der Nebennierenrinde von Feten und Neugeborenen. Virchows Arch.path.Anat. 324, 285 (1953)

Kloos, K. u. Vogel, M.: Placentationsstörungen. Virchows Arch.path.Anat. 343, 245 (1968)

Kloos, K.: Über Entwicklungsstörungen und Reaktionsvarianten fetaler Organe. Vortrag Nr.99, II. Deutscher Kongreß für perinatale Medizin, 1969. (Im Druck)

Knežević, M., Rodé, B. u. Knežević-Krivak, Š.: Über die Rolle des Mesenchyms bei der Pankreasentwicklung. Verh.dtsch.Ges.Path. 53, 255 (1969)

Modrow, A.: Inselbefund im Pankreas von menschlichen Feten unter 1000 Gramm Körpergewicht. Dissertation, FU Berlin 1970

Nakamura, N.: Untersuchungen über das Pankreas bei Foeten, Neugeborenen und Kindern und im Pubertätsalter. Virchows Arch.path.Anat. 253, 286 (1924)

Neubert, K.: Über die systematische Morphologie des menschlichen Pankreas. Klin.Wschr. 7.Jahrg. 7, 332 (1928)

Lubchenco, L.O., Hansman, Ch., Dressler,M. a. Boyd, E.: Normalmaße des Wachstumsalters. Tab. Pediatrics, 32, 688 (1963)

Schiebler, T.H., Schiessler, S.: Über den Nachweis von Insulin mit den metachromatisch reagierenden Pseudoisocyaninen. Histochemie 1, 445 (1959)

Scheibenreiter, S., Thalhammer, O., Esser, I.: Über die Glukoseutilisation von pränatalen Dystrophikern und normalen Neugeborenen, sowie solchen mit diabetogener Fetalkrankheit. Z.Kinderheilk. 103, 253 (1968)

Schultze-Jena, B.S.: Das quantitative und qualitative Inselbild menschlicher Feten und Neugeborener. Virchows Arch.path.Anat. 323, 653 (1953)

Seifert, G.: Die Diabetestypen und das Inselsystem. Dtsch.med.Wschr. 83, 1289 (1958)

Seifert, G.: Zur Orthologie und Pathologie des qualitativen Inselbildes. Virchows Arch.path.Anat. 325, 379 (1954)

Seifert, G.: Die pathologische Morphologie der L I, besonders beim Diabetes mellitus des Menschen. Verh.dtsch.Ges.Path. 75, 34, 55 111 (1958)

Teichmann, D.: Gewichtskorrelationen bei Neugeborenen und ihre diagnostische Bedeutung für die Neonatalpathologie. Beitr.path.Anant. 137, 439 (1968)

Terbrüggen, A.: Inselapparat und Inseladenome, Zelltypen bei Diabetes mellitus und Spontanhypoglykämie. Virchows Arch.path.Anat. 315, 407 (1947/48)

Unger, R.H. et al.: Characterization of the responses of circulating glucagon-like immunoreactivity to intraduodenal and intravenous administration of glucose. J.clin.Invest. 47, 48 (1968)

Vogel, M.: Epikritische und prognostische Placentadiagnostik. Münch.med.Wschr. 110, Jahrg. 19, 1182 (1968)

Vogel, M.: Leberbefunde bei Neugeborenenasphyxie. Mschr.Kinderheilk. 115, 346 (1967)

Ich danke Herrn Prof. Dr. K. Kloos für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die zu jeder Zeit von ihm und den Mitarbeitern seines Instituts gewährte freundliche Unterstützung.

Lebenslauf

Am 18. Mai 1939 wurde ich in Witten/Ruhr geboren. Meine Eltern sind der Kaufmann Wilhelm Beneken und Margareta Beneken, geb. Thoms.

Nach 4-jährigem Besuch der Grundschule und 9-jährigem Besuch des neusprachlichen Gymnasiums in Witten bestand ich 1959 die Reifeprüfung. Anschließend studierte ich in Freiburg/Brsg. Zahnmedizin. 1961 wurde ich an der Freien Universität Berlin immatrikuliert und begann hier das Studium der Humanmedizin, das ich 1967 mit dem Staatsexamen abschloß. Seit Oktober 1967 bin ich mit dem wissenschaftlichen Rat und Professor für Mathematik Dr. Karl-Heinz Förster verheiratet. Nach Beendigung der Medizinalassistentenzeit (vom Januar 1968 bis Dezember 1969) erhielt ich im Januar 1970 die ärztliche Approbation. Seit dieser Zeit habe ich an der Dissertation gearbeitet.